


R.C.P. EDINBURGH LIBRARY
R27902Y0236

Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen

einiger als

VOLKSABORTIVA

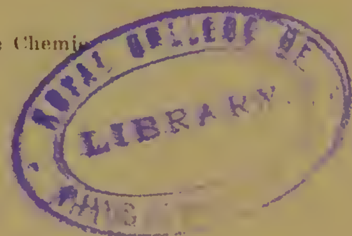
benutzten Pflanzen,

Tanacetum. Thuja, Myristica.

Von

Dr. med. FRITZ JÜRSS

I. Assistent des Institutes für Pharmakologie und physiologische Chemie der Universität Rostock.



MIT 3 FARBIGEN TAFELN.

Nebst einem Vorwort von **Professor R. KOBERT.**



STUTTGART.

VERLAG VON FERDINAND ENKE.

1904.

Druck der Hoffmannschen Buchdruckerei in Stuttgart.

Vorwort.

Zu wiederholten Malen schon haben sich Arbeiten meines Institutes mit ätherischen Oelen bezw. mit reinen Stoffen aus solchen Oelen beschäftigt. Lange Zeit hat man geglaubt, das Pulegon des Poleiöles sei der einzige Stoff aus ätherischen Oelen, welcher phosphorähnliche Wirkungen hervorbringt. In nachstehender Untersuchung wird gezeigt, dass das Thujon, das Myristicin und Isomyristicin ebenfalls sogen. fettige Degeneration hervorrufen können. Diese Tatsache gab Veranlassung, einige farbige Abbildungen beizufügen.

Vom forensischen Standpunkte aus ist es bemerkenswert, dass wie die Poleiminze so auch Thuja occidentalis, Tanacetum vulgare und die Muskatnuss als Volksabortiva benutzt worden sind. Diese Wirkung ist wie die der meisten derartigen Mittel unsicher und gefährlich. Das Thujon hat ausserdem noch drei recht eigenartige Wirkungen auf das Blut: es hämolysiert erstens die roten Blutkörperchen; es wandelt zweitens den gelösten Blutfarbstoff in Methämoglobin um; es ruft drittens im Serum flockige Gerinnselbildung hervor. Durch diese Wirkungen

wird es zu einem der interessantesten Vertreter der Gruppe der Blutgifte. Endlich ruft es kampferartige zentrale Reizung des Nervensystems, auf welche später zentrale Lähmung, aber im Gegensatz zum Kampfer keine Veränderung der peripheren motorischen Nerven folgt, hervor. Aus diesen Gründen dürfte die nachstehende Schrift für Gerichtsärzte, Pharmakologen, Pathologen, Blutspezialisten etc. nicht ohne Interesse sein.

Rostock im Oktober 1904.

R. Kobert.

Inhalts-Verzeichnis.

I. Teil.

II. Teil.

Erster Teil.

Historische Uebersicht.

Die Behandlung der Krankheiten durch Arzneimittel ist so alt wie die Krankheiten selbst. Gar häufig benutzen wir Naturprodukte von äusserst komplizierter Zusammensetzung als Arzneimittel, die wir teils zufälligen Beobachtungen verdanken, teils gewissen zurzeit herrschenden Strömungen; andere wiederum haben wir von den Eingeborenen fremder Länder kennen gelernt, deren Erfahrungen bei einzelnen Krankheiten, wo die Wirkung der angewandten Arzneimittel eine günstige war, wir uns zunutze machten. So bestand bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts unser Arzneischatz, abgesehen von einigen Chemikalien, wesentlich aus Drogen und deren Auszügen. Auf diesem Standpunkt ist die Volksmedizin bis auf den heutigen Tag stehen geblieben. Aber neben der Aufgabe, Heilkräuter zur Heilung von Krankheiten zu verwenden, fand sie noch ein zweites, bei weitem lohnenderes Feld ihrer Tätigkeit: die kriminelle Fruchtabtreibung. Mittel, die, zu therapeutischen Zwecken verwendet, längst in das Dunkel der Vergessenheit gesunken, feierten hier ihre Auferstehung: Tanacetum, Thuja und Myristica stellten neben vielen anderen das Hauptkontingent der arzneilichen Abtreibungsmittel, das eine mehr in Amerika, das

andere besonders in England in Gebrauch. Anders dagegen die wissenschaftliche Medizin. Ihre Aufgabe war es, die wirksamen Bestandteile der Drogen aufzufinden, sie an Stelle der Droge selbst zu verwenden. Durch die schnelle Entwicklung und das Aufblühen der Naturwissenschaften, insbesondere der Chemie, wurde es ermöglicht, das wirksame Prinzip gewisser Heilpflanzen, die Alkaloide und Glykoside zu isolieren. Erst in jüngster Zeit hat die Chemie angefangen, sich damit zu beschäftigen, auch die in vielen Pflanzen vorkommenden ätherischen Öle einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen, die meist sehr kompliziert zusammengesetzten in einfachere Bestandteile zu zerlegen resp. die Identität einzelner Bestandteile mit anderen schon in bezug auf Zusammensetzung und Konstitution besser gekannten zu erweisen Wenn auch die Worte, vor wenigen Jahrzehnten von Binz[1]) ausgesprochen: „Die ätherischen Öle bilden ein Gebiet der Pharmakologie, auf das bisher fast nur therapeutische Hypothesen ihren Schein warfen“, heute, dank den vielen Untersuchungen, die reichliches und wertvolles Material zutage förderten, z. B. über die Wirkungen des Terpentinöls und des Kampfers, in bezug auf die ätherischen Öle nicht mehr zu Recht bestehen, so liegen, was die einzelnen Bestandteile, mit denen uns die Chemie in letzter Zeit beschenkt hat, doch erst wenige Versuche vor. Für die wissenschaftliche Pharmakologie musste es von Interesse sein, sie in umfassender Weise zu prüfen, namentlich festzustellen, welchen Bestandteilen in physiologisch-chemischer resp. pharmakologischer Hinsicht die Hauptwirkung zukommt, das weitere Schicksal im Organismus zu verfolgen, insbesondere welche Teile des Körpers durch das Mittel in pathologisch-anatomischer Hinsicht eventuell verändert werden, und in

---

[1]) Arch. f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 5. S. 109. 1876.

welcher Weise, ferner welche Folgen jene Veränderungen der Teile für die Funktion des Organismus selbst haben. So liessen sich im Laufe der Zeit mehrere Substanzen gemäss den hervortretendsten Eigenschaften ihres Hauptvertreters als des am häufigsten in den Pflanzen verschiedener Gattungen und Familien vorkommenden zu gewissen Gruppen zusammenfassen. Man spricht von einer Kampfer-, einer Safrol-, einer Pulegongruppe. Während man früher Thuja und Sabina, wie die meisten, ja auch noch die neuesten Lehrbücher der Toxikologie lehren, in eine Parallele stellte und schon Hoffmeister[1]) und Köhne[2]) nachgewiesen haben, dass beide — abgesehen nur von den gleichen pathologisch-anatomischen Veränderungen, die sie hervorrufen — eine verschiedene Wirkung haben, bedingt durch die verschiedene Zusammensetzung der beiderseitigen wirksamen Bestandteile, so dürfte heute nach den jüngsten Untersuchungen mit den reinen wirksamen Substanzen, nach denen Thujon mit Tanaceton, Salveol, Absinthol identisch zu sein scheint, die Thuja occidentalis, sowohl was die Wirkung als auch die pathologisch-anatomische Veränderung anbetrifft, sich mehr der Gruppe des Pulegons nähern, und Myristica als unter die Safrol-Gruppe gehörig zu rechnen zu sein. Das Nachstehende möge ein bescheidenes Scherflein zur weiteren Lösung dieser Frage beitragen.

[1]) Hoffmeister, W. Über die Wirkung der Herbae Thujae occident. und der Herbae Juniperi Sabinae. Gekrönte Preisschrift der med. Fakultät der Univ. Göttingen 1889.

[2]) Köhne, W. Über die Wirkung der Thuja occidental. Inaugural-Dissertation. Göttingen 1883.

1. Vorkommen und bisherige therapeutische Verwendung der in Frage kommenden Pflanzen und deren Öle.

a. Tanacetum vulgare.

Die Alten kannten den Rainfarn, Tanacetum vulgare L. (Comp.), nicht. Auch für die anderen Spezies dieser Gattung liegen nicht genügende Beweisgründe vor, die die Angaben von Curt Sprengel, der eine von Dioskurides (IV. 57) als *ἀμάρανθος*, *χρυσάνθεμος* und *ἑλίχρυσος* bezeichnete Pflanze mit Tanacetum annuum L. identifiziert, sowie eine von Caesalpin mit *μελίλωτος* der Hippokratiker identifizierte Species, Tanacetum Balsamita, hätten stützen können[1]). Sichere Beobachtungen über die Benutzung des Rainfarns finden wir erst bei den späteren Ärzten des Mittelalters. Reinfarnkraut war ein Bestandteil des Mittels der heiligen Hildegard gegen Amenorrhöe. Nachdem seine wurmwidrigen Eigenschaften 1687 von Floyer entdeckt worden waren, wurde das Mittel später von Alston und Dubois dem Arzneischatz einverleibt und von Hofmann mit Milch infundiert, in Klistierform gegen Askariden empfohlen.[2]) Auch den Esten ist der Rainfarn seit alter Zeit bekannt und wurde schon längst als erfolgreiches Mittel gegen Darmwürmer angewandt. Am Tobol wird eine Abkochung bei Würmern, ein frisch ausgepresster Saft der Pflanze äusserlich bei Wun-

---

[1]) Historische Studien der Kaiserl. Universität Dorpat, herausgegeben von Prof. R. Kobert. Halle 1889. Bd. 1. S. 234 u. 235. J. Berendes, der neueste und gründlichste Bearbeiter und Übersetzer der Materia medica des Dioskurides verwirft die Sprengelsche Deutung ebenfalls. Siehe J. Berendes, Des Pedanios Dioskurides Arzneimittellehre. Stuttgart 1902. S. 393.

[2]) Handbuch der physiol. Therapeutik und Materia medica v. Dr. Herm. Köhler. Halle 1876. S. 1295.

den verwendet. In G. Olonezk ist Tanacetum ein universelles Mittel gegen Fieber und Ikterus. Danach soll ferner Schlaf eintreten. In vielen russischen Provinzen wird es ferner als ein Antilyssicum gebraucht; ein Blüteninfus wird bei Magenkrankheiten getrunken [1]). Die getrockneten Blätter, das über ihnen destillierte Wasser oder die Abkochung des Krautes in Weisswein wurde verordnet bei Seitenstechen, Rheumatismus, Gicht, Wassersucht, Bleichsucht, bei Verschleimungen, Blähungsbeschwerden, Hypochondrie, Hysterie, überhaupt gegen die Folgen der Verdauungsschwäche, endlich bei Wechselfieber. Die weinige Abkochung in Umschlägen zur Stärkung der Leibesfrucht, gegen vorzeitige Niederkunft und falsche Wehen, daher Bäder davon kurz vor der Niederkunft, Dämpfe des Absudes in die Geburtsteile geleitet zur Beförderung des Monatsflusses. Boccone erklärte die geriebenen Blätter auf dem Kopf getragen, Reisenden sehr nützlich. In Russland [2]) gilt es als Mittel gegen Wasserscheu [3]). Weiter fördert der Rainfarn alter Tradition zufolge in geringen Gaben die Verdauung, beschleunigt in grösserer Menge die Gefässtätigkeit, besonders die des Unterleibs, vermehrt die Sekretion der Nieren, der Haut, macht in bedeutenden Gaben Ekel, Erbrechen, Diarrhöe. Zugleich werden vorhandene Eingeweidewürmer aller Art fortgeschafft. Die tonisierende Kraft ist bei dem Kraute, die aufregende bei den Blumen und Samen, bei letzteren überdies die wurmtötende, die vorherrschende. Der Rainfarn ist ein wirksames Mittel, das mit seinen wurmtreibenden Kräften zugleich erregende, belebende, die Lebensspannung der Nerven erhebende Eigenschaften offenbart und in dieser Rücksicht zumal bei durch Anthel-

---

[1]) Historische Studien der Kaiserl. Universität Dorpat, herausgegeben v. Prof. R. Kobert. Halle 1889. Bd. 1. S. 234 u. 235.

[2]) Russ. Sammlung für Natur- und Heilkunde. 1. p. 334 u. 2. p. 251.

[3]) System. Handbuch der Arzneimittellehre von Dr. F. Strumpf. Berlin 1855. Bd. 1. S. 261.

minthiasis erzeugten Krampfzuständen, wesentliche Vorzüge vor den Wurmsamen besitzt, obwohl die wurmwidrige Eigenschaft selbst geringer erscheint[1]. Hare[2]) sagt: „The leaves and tops yield a volatil oil, which possesses emmenagogues powers and has been largely used as an uterine stimulant. It is also used as an anthelminthic. In domestic medicine tansy tea, made be adding 1 ounce of the leaves or tops to 1 pint of water and given in the dose of 1 to 2 ounces is largely employed as a remedy for amenorrhoea." Wir sehen, dass jenseits des Ozeans unser Mittel ebenfalls vielfach angewendet worden ist. Harnack[3]) sagt von Tanacet. vulgare, dass es ein ätherisches Öl enthalte, früher auch gegen Askariden in Anwendung gewesen, jetzt aber obsolet sei. Das Öl von Tanacet. vulgare hat praktische Bedeutung, weil die Früchtchen dieser bei uns sehr gewöhnlichen Komposite als deutsche oder ungarische Wurmsamen zur Abtreibung des Spulwurms dienen. Blüten und blühende Stengel von Tanacet. vulgare sind von starkem, eigentümlichem Geruch und bitterlichem, nicht unangenehmem Geschmack. Ihr wirksamer Bestandteil ist das eben genannte ätherische Rainfarnöl. Innerlich wurde das Kraut als Wurmmittel zu 1,0 bis 3,0 2- bis 3mal täglich in Pulvern oder Latwergen früher nicht selten angewendet; jetzt ist es obsolet[4]).

b. Thuja occidentalis.

Es gibt mehrere Arten Lebensbaum. Eine Thuja findet sich schon bei Homer (Odyssee V. 50 und 60) er-

---

[1]) System. Handbuch der Arzneimittellehre von Dr. F. Strumpf. Berlin, 1855. Bd. 1. S. 561.

[2]) A Text-Book of practical Therapeutics by Hobart Amory Hare, U. D. Philadelphia 1890. P. 284.

[3]) Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre von Dr. Erich Harnack. Hamburg-Leipzig 1883. S. 319 und 532.

[4]) Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Arzneiverordnungslehre von R. Boehm. Jena 1903. S. 274.

wählnt; bei Dioskurides[1]) wird eine andere, und zwar wohl Thuja articulata Vahl, zwar nicht als Mittel, aber doch wenigstens als Vergleich erwähnt. Ein dritte finden wir nach R. Dodonaeus[2]) bei Plinius. Diese ist nach der Schilderung der griechischen und römischen Schriftsteller wohl die Thuja orientalis; sie soll in Form der Zweige, Blätter und Früchte der Zypresse ähnlich sein. Der Thuja occidentalis begegnen wir erst unter der Regierung Franz I. von Frankreich, wo sie, aus dem nördlichen Kanada zuerst nach Europa gebracht, in den königlichen Gärten zu Fontainebleau kultiviert wurde. Von hier kam sie nach Belgien und darauf nach Deutschland, wo die Thuja occidentalis bald die weiteste Verbreitung fand. Gleichzeitig fing man an, sie therapeutisch zu verwenden: The leaves of Thuja have the reputation in Belgium of curing small pox, a property, which is also attributed to Sarraceen in variolois[3]). Thuja has long been used by homoeopaths in the treatment of syphilitic growths and warts; it is now given in France with equal success by allopaths, in doses of thirty drops of the fluid extract, night and morning[4]). Folia eiusdem cruda et tenera, cum pane butyro oblito, a quibusdam ad tenaces et viscidos humores expectorandos usurpari. (Parkinson.) Resolvere, siccare, flatus pellere et sudorem ciere, notavit Hermannes[5]). Conveniunt haec cum usu in Canada, ubi in doloribus rheumaticis folia recentia contusa axungia et pinguedine quadam miscent et in unguentum coquunt, quod loco affecto applicant. Contra tussim decoctum

---

[1]) J. Berendes, Des Pedanios Dioskurides Arzneimittellehre. Stuttgart 1902. p. 49.

[2]) Remberti Dodonaei stirpium historia libri 30. Antwerpiae 1583. Pemptad. sext. libr. 5. Cap. 9, S. 845 und 846.

[3]) Year-Book of Pharmacy. London 1872. S. 368—369.

[4]) Year-Book of Pharmacy. London 1887. S. 184.

[5]) Materia medica 2. 2, S. 565.

adhibent, item contra febres intermittentes[1]). Aqua ex frondibus destillata, in hydrope efficax[2]). In etwas neuerer Zeit ist die Thuja arzneilich verwendet worden bei Intermittens, Husten, Skorbut, Rheumatismus und als Emmenagogum. Das ätherische Öl, gewonnen durch Destillation der Zweige, ist mit gutem Erfolge gegen Würmer angewendet worden[3]). „The fluid extract may be given for malignant disease or for pulmonary haemorrhage in a glass of milk or in cod-liver-oil. It may be applied to cancerous ulcerations or tumors, in the cavity — in the os — or to the cervix of the uterus in malignant disease or in not malignant, when there is a fleaby condition of the parts with a tendency to bleed and also under the same condition to the throat. It may be applied to warts and especially to veneral warts; it may be given in amenorrhoea from simple causes, but does not affect a healthy gravid uterus. This medicine may become very useful to the practitioner in the treatment of malignant disease, especially in diminishing tendencies to bleeding and rapid progress of the local disease. It also relieves the violence of pain. In some cases the disease has disappeared under its use not always. A salve made with the leaves used to be a remedy employed by the Indians for the relief of rheumatism and a poultice of the leaves made with milk has been highly spoken of for the same purpose.“ „Boerhave praised the action of the destilled water as a remedy for dropsy. In the year 1856 Dr. Benedict recommended the strong tincture as an emmenagogue; its action may be explained by a property somewhat similar to that possessed by ergot, namely, of causing contraction of unstriped muscular fibres. This

---

1) Kalm, l. c.

2) Boerhave, Chem. I. 2. S. 68, zitiert in Apparatus Medicaminum v. Andreas Murray Göttingen 1793, Bd. 1, S. 45.

3) The Dispensatory of the United States of America by G. Wood u. anderen. Philadelphia. 1894. S. 1760.

would explain its alleged power of controlling capillary haemorrhage and the growth of vascular tissues like cancer and condylomata."[1]). Der Arzt Bedford[2]) sagt im „Pharmaceutical Record" von der Anwendung der Thuja occidentalis: „At various times Thuja has been credited as being a remedy for cancer, for ulcers, for rheumatism and as an anthelminthic." Der Arzt H. C. Noble[3]) zu Clyde in Ohio sagt in „The therapeutic Gazette": Thuja occidentalis in Spermatorrhoea: „Have used it in about thirty cases and it has failed me in only one case. I can truly say, I had never so marked effects from another treatment in these cases as from the thuja occidentalis." Thuja occidentalis in Cancer of the Uterus: „The curative action of the tincture in vegetations was equally well demonstrated." Man bediente sich der Thuja bisher als auflösendes, austrocknendes, Blähungen, Harn, Schweiss treibendes Mittel; wenigstens schreibt Hermann[4]) den Blättern diese Eigenschaften zu, auch rühmte Boerhave[5]) das darüber abgezogene Wasser gegen Wassersucht. In Kanada wird die Abkochung gegen Fieber und Husten verordnet. Von der Tinctura Thujae beobachtete Warnatz[6]) in Dresden ein Gefühl von Wärme und Brennen im Munde, im Schlunde und den Praecordien, das jedoch nicht lange anhielt. Bei anderen Kranken stellte sich Schweiss und vermehrte Harnabsonderung ein. Auf der äusseren Haut erregte das Mittel Entzündung. Er bediente sich derselben, der Empfehlung Hahnemanns[7]) gemäss nach dem Vor-

---

[1]) Jear-Book of Pharmacy, London, 1878, S. 225.

[2]) Pharmaceutical Record von F. Bedford. New-York 1887, Bd. 7, S. 392.

[3]) The therapeutic Gazette by William Brodie Detroit, Michigan. Bd. 7. 1883. S. 316.

[4]) Hermann, Materia medica. 2; 2; 565.

[5]) Chem. I; 2; 68.

[6]) Ammons Zeitschrift. 1838; 1; 137.

[7]) Caspers Wochenschrift. 1834; S. 293.

gange Jahns in Meiningen, von Leo in Warschau und L. Köhler[1]) ebenda, innerlich zu 6—16 Tropfen zweimal täglich und äusserlich mit günstigem Erfolge gegen syphilitische und hartnäckige Kondylome. Das Betupfen der Warzen mit der Tinktur verursachte nur dann einiges Brennen nebst Röte, wenn die Auswüchse erweicht oder wund erschienen. Dieselben verschwanden stets durch Aufsaugung von innen aus, ohne Verschwärung oder Brandschorf. Gleichen Nutzen erzielte Mohnicke[2]). Nur Fricke[3]) in Hamburg verwarf die Tinktur zu dem Zwecke, weil sie selbst verdünnt angewandt, die Umgebung der warzigen Stellen zu sehr entzünde. Bleifuss[4]) in Ochsenfurth empfiehlt die Thujatinktur zu innerlichem und äusserlichem Gebrauch gegen Hordeolum. Eine Unguentum Thujae hat man gegen örtliche Rheumatismen angewandt. Das Thuja-Öl erlangte durch Bonastre[5]) in Form von Ölzucker gegen Eingeweidewürmer einigen Ruf[6]). Dr. Hartung in Mailand will sogar, veranlasst durch die trefflichen Erfolge, die er angeblich von der Wirkung der Thuja gegen vergrösserte und verhärtete Tonsillen, gegen warzenartige Ausschläge und bei Scirrhus der weiblichen Brust gesehen hat, einen Scirrhus der Augenhöhle damit behandelt und vollständig geheilt haben. Menier[7]) hat die Tinktur wieder sehr angelegentlich empfohlen zu äusserem und namentlich auch zu innerem Gebrauch gegen rebellische syphilitische Vegetationen. Er teilt 8 Fälle mit, in welchen der innere Gebrauch hartnäckige spezifische Vegetationen beseitigte, die zuvor monatelang vergeblich kau-

---

[1]) Hufelands Jahresbericht. 1833; 76. 4. 126.
[2]) Hufelands Jahresbericht. 1843; 95. 3. S. 72—80.
[3]) Caspers Wochenschrift. 1834. S. 377.
[4]) Med. Korrespondenzblatt bayr. Ärzte, 1841, Nr. 50.
[5]) Journal de Pharmacie, 11, 156.
[6]) Systemat. Handbuch d. Arzneimittellehre von Dr. F. Strumpf. 1855. Berlin. Bd. 2, S. 429.
[7]) Journal de Thérapie, 1880.

terisiert, exzidiert und antisyphilitisch behandelt worden waren [1]).

Endlich finden sich in der Literatur Beispiele erfolgreicher Anwendung bei Pocken, bei Krebs, gegen Hordeolum, Ozaena, sowie gegen schlechten Geruch des Smegma praeputii und des Achsel- und Fussschweisses [2]).

c. Myristica fragrans.

Die Stammpflanze der Muskatnuss, Myristica fragrans L., ein immergrüner, bis 15 m hoher Baum, hat seine Heimat in Amboina und Ternate, im äussersten Osten der holländischen Besitzungen im Archipelagus, sowie auf Neuguinea. Im wilden Zustande ist Myristica besonders auf den kleinen zerstreuten Inseln der Bandagruppe bis Amboina auf Ceram anzutreffen. Namentlich auf letzterer existieren ausgedehnte Pflanzungen, „Perks" der Holländer, die jährlich gegen 7000—9500 Piculs Muskatnüsse in den Handel bringen. Von hieraus wird die Droge nach Batavia und Singapore gebracht und gelangt dann nach Amsterdam, London und Amerika in den Welthandel. Die Nüsse werden zwecks Konservierung oder um ihre Keimfähigkeit zu vernichten, wochen-, selbst monatelang in Kalkmilch gelegt [3]). Die Anwendung der Muskatnuss als Gewürz ist bis auf die neueste Zeit eine ausgedehnte geblieben. In bezug auf seine frühere mannigfache therapeutische Anwendung möchte ich verweisen auf Christian. Franciscus Paullinus [4]).

---

[1]) Köhne, W., Über die Wirkung d. Thuja occidental. Inaugural-Dissertation. Göttingen. 1883.

[2]) Schmidts Jahrbücher der in- und ausländ. gesamten Medizin. Bd. 34, S. 20. Bd. 87, S. 301. Bd 106, S. 31. Bd. 152, S. 247.

[3]) Flückiger, F. A, Pharmakognosie des Pflanzenreichs. Berlin 1883. S. 972.

[4]) Christiani Francisci Paullini Nucis moschatae Curiosa Descriptio. Francofurti et Lipsiae 1704.

2. Die bisher in der Literatur bekannt gewordenen Fälle von Vergiftungen, hervorgerufen durch den Genuss obiger Pflanzenteile.

Wenn wir auch aus Obigem ein interessantes und buntes Bild gewinnen konnten von der Anwendungsweise des Tanacetum, der Thuja, sowie der Myristica zu den mannigfachsten therapeutischen Zwecken, häufig begleitet von den herrlichsten Erfolgen und trefflichsten Wirkungen, so werden heute alle kaum noch therapeutisch verwendet, um so öfter aber vom Volke in verbrecherischer Absicht als Abortiva benutzt und werden dann Veranlassung zu den schwersten Vergiftungen, so dass sie umsomehr toxikologisches Interesse bieten.

Die älteren Lehrbücher der Toxikologie von Gmelin[1]), Sobernheim und Simon[2]); selbst Christison[3]) und Orfila[4]), Husemann[5]), Tardieu[6]), Falck[7]), Reese[8]), Chapuis[9]), ja selbst das grosse Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie von Ziemssen[10]) erwähnen Thuja

---

[1]) Geschichte der Pflanzengifte von Johann Friedr. Gmelin. Nürnberg. 1877.

[2]) Handbuch der praktischen Toxikologie von Dr. A. Sobernheim und Dr. Franz Simon. Berlin. 1838.

[3]) Abhandlung über die Gifte. Robert Christison. 1831.

[4]) Lehrbuch der Toxikologie von M. Orfila. 5. Ausgabe von Dr. G. Krupp. Braunschweig. 1852.

[5]) Handbuch der Toxikologie von Dr. med. Th. Husemann und Dr. phil. A. Husemann. Berlin. 1884.

[6]) Die Vergiftungen in gerichtsärztlicher und klinischer Beziehung von Ambroise Tardieu. Autor. deutsche Ausgabe von Dr. Wilh. Theile nnd Dr. Hermann Ludwig. Erlangen. 1868.

[7]) Lehrbuch der praktischen Toxikologie von Dr. F. A. Falck. Kiel. 1880.

[8]) Text-Book of Medical Jurisprudence und Toxicology von John J. Reese. Philadelphia. 1889.

[9]) Précis de Toxicologie par le Dr. A. Chapnis. Paris. 1889.

[10]) Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie von Ziemssen. 15. Bd. 2. Aufl. 1880.

und Tanacetum nicht. Friedberger[1]) erwähnt die Taxus baccata ganz kurz, aber nicht Tanacetum und Thuja. Ebstein und Schwalbe[2]) sagen, dass der Sabina ähnlich wirken die roten Beeren von Taxus baccata, die schon tödliche Vergiftung bei Kindern erzeugten, ferner das Kraut der Thuja occidentalis. Bei Fröhner[3]) heisst es: „Thuja occidentalis, der Lebensbaum, sowie andere Thujaarten besitzen eine sabinaähnliche Wirkung." Lewin[4]) berichtet: „Sowohl die Pflanze selbst im Aufguss als das Öl haben mehrfach, besonders infolge des Gebrauchs als Abortivum, Vergiftungen hervorgerufen." Strassmann[5]) erwähnt folgendes: „Ein holsteinischer Abtreiber (Thomson, Vierteljahrschrift N. F. I.) gab zuerst Abkochungen von Hopfen und Brombeerblättern, dann Thymian, Rosmarin und Kamillen, ehe er zu wirksameren (Thuja, Sabina etc.) überging." Hare[6]) sagt vom äther. Öl des Tanacetum: „In poisonous dose it causes epileptiforme convulsions in some cases and deep coma, with death from respiratory failure." Köhler[7]) erwähnt in seinem Handbuch: „In Amerika wird der Rainfarn in grossen Dosen als Abortivum gemissbraucht. Symptome der Vergiftung: Rötung des Gesichts, Gastroenteritis, Pulsbeschleunigung,

---

[1]) Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der Haustiere von Dr. med. Friedberger und Dr. med. Fröhner. Stuttgart. 1900. Bd. 1. S. 271.

[2]) Handbuch der praktischen Medizin von Dr. W. Ebstein und Dr. J. Schwalbe. Stuttgart. Bd. 5. 1901. S. 922.

[3]) Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte von Dr. med. Fröhner. Stuttgart. 2. Aufl. 1901. S. 331.

[4]) Lehrbuch der Toxikologie von Dr. L. Lewin. Wien und Leipzig. 1885.

[5]) Lehrbuch der gerichtlichen Medizin von Dr. Fritz Strassmann Berlin. 1895.

[6]) A Text Book of practical Therapeutics by Hobart Amory Hare. M. D. Philadelphia 1870. S. 284.

[7]) Handbuch der physiolog. Therapeutik und Materia medica von Dr. Hermann Köhler. Halle 1876. S. 1295.

Mydriasis, Bewusstlosigkeit, stertoröse Respiration, klon. und tonische Krämpfe, die den Tod herbeiführen.“ R. v. Jaksch[1]) berichtet in der Speziellen Pathologie und Therapie von Nothnagel: „Thuja occidental. wird als Abortivum im Volke viel gebraucht, führt zu Gastroenteritis und schwerem Collaps. Pinipikrin spielt keine Rolle; die Thujaarten wirken sonst in ganz analoger Weise wie die Zweigspitzen von Juniperus Sabina.“ „Auch der Tanacetkampfer ist ein heftiges Gift, welches bei Tieren in ähnlicher Weise wirkt, wie der Kampfer. Als Abortivum und Anthelminthicum beliebt, hat er im Volke wiederholt zu schweren Vergiftungssymptomen, ja zu Todesfällen Veranlassung gegeben.“ Wood, Philadelphia[2]), erwähnt einen Fall durch Vergiftung mit den Blättern von Tanacetum. In diesem waren die durch die Blätter hervorgebrachten Vergiftungserscheinungen identisch mit denen, die das Öl hervorbringt, und das Öl muss daher, so sagt Wood, als der einzige aktive Stoff der Blätter bezeichnet werden. Die kleinste toxische Dose, die in 2 Fällen beobachtet worden ist[3]), betrug 1 Teelöffel des Öles und führte zu heftigen epileptischen Krämpfen. Dieselbe Dosis soll allerdings nach andren Autoren auch den Tod herbeigeführt haben, so behauptet die U. S. Dispensatory. Erholung ist eingetreten nach 1.5 Fluid-Drachme[4]), in einem andren Falle nach 3 Fluid-Drachmen[5]). Schauenstein[6]) in Maschka, Handbuch der gerichtlichen Medizin, berichtet

[1]) Spezielle Pathologie und Therapie von Prof. Dr. Nothnagel. Bd. 1. Wien 1897. S. 511.

[2]) Therapeutics, its principles and practice by H. Wood. Philadelphia 1891. pag. 808. Das Original findet sich in the Nashville Med. and Surg. Journal. 1879. Bd. 23.

[3]) Cincinnati Lancet & Clinic. 1881.

[4]) London. Med. Record. 1887. pag. 48.

[5]) Med. Bullet. Philadelphia. 1888. Nr. 10.

[6]) Handbuch der gerichtlichen Medizin von Maschka. Bd. 3. 1882. S. 262.

einige von amerikanischen Ärzten beobachtete Fälle, in denen das äther. Ol von Tanacet. oder ein Aufguss der Blätter als Abortivum genossen wurde; sie endeten tödlich, ohne dass Abort erfolgte. In anderen Fällen wiederum erfolgte der Tod unter heftigen Anfällen tetanischer Krämpfe in wenigen Stunden. Nach dem Infus der Pflanze traten keine Krämpfe, sondern Koma und Paralyse der Muskeln ein, nach 24 Std. der Tod. In einem Falle und zwar nach Ingestion des äther. Öls soll die Obduktion Gastritis nachgewiesen haben. Pereira[1]) bestätigt die grosse Giftigkeit des Mittels. Eine Vergiftung mit Rainfarnöl, 1 Teelöffel voll zur Beförderung der Menses genommen, beschrieb Spaulding[2]):

Die Patientin war bei Bewusstsein, litt aber an 1—2 Minuten lang dauernden Konvulsionen, während welcher sie schrie und starke tonische Kontraktionen der Flexoren bekam. Das Gesicht war blass, Schaum vor dem Munde, die Augen weit offen. In den Pausen zwischen den Krampfanfällen trat Erbrechen ein, das durch Kupfersulfat gefördert wurde und zur Besserung führte.

Einen Selbstmordversuch mit Ol. Tanaceti beschreibt Dalton[3]):

1¼ Stunde nach Einnahme des Giftes trat Bewusstlosigkeit ein, heftige klonische Krämpfe stellten sich ein, die Wangen waren hochrot, die Pupillen erweitert und 3½ Stunde später starb die Kranke. Die Sektion ergab die Zeichen der toxischen Gastritis.

Weitere Abtreibungsversuche durch Genuss von Aufgüssen und Abkochungen der Pflanze finden sich bei Lewin[4]):

Eine im 3. Monat Schwangere hatte, um Abort herbeizuführen, eine Woche hindurch täglich ein starkes Infus von Tanacetum getrunken, doch ohne Erfolg. Darauf gebrauchte sie ein sehr starkes Dekokt des Krautes (225,0 g auf 0,5 l) als vaginale Injektion. Nach wenigen Stunden entstand ein erst wässeriger, dann blutiger Ausfluss aus der Scheide mit Lenden-

[1]) Med. Magazine. Boston. Nov. 24, 1834.

[2]) Pharmaceutischer Jahresbericht. 1877. S. 573. Original in der Philadelphia med. Times Vol. 7, Nr. 251, pag. 467.

[3]) American Journal of Med. Sciences 23. 1852. S. 136.

[4]) L. Lewin: Die Fruchtabtreibung durch Gifte. Berlin. 1904. S. 325.

schmerzen und Uteruskontraktionen. Am folgenden Tage kam die Geburt zustande. Es folgte aber eine Metritis und allgemeine Entzündung aller Nachbarteile, mit Erbrechen, Diarrhöe, Ischurie. Fieber und Peritonitis. Erst nach 3 Monaten war die Patientin wiederhergestellt [1]).

Ein Negermädchen von 21 Jahren hatte, um Abort hervorzurufen, eine starke Abkochung von Tanacetum eingenommen. Zwei Stunden später war der Puls voller, aber seltener als normal. Haut feucht, kühl, Respiration 14, erschwert, Pupillen verengt, Züge starr, Inkohärenz der Gedanken. 4 Stunden später Koma, Puls 60, Atmung 12, kalter Schweiss, allgemeine Paralyse der willkürlichen Muskeln inkl. der Deglutitionsmuskeln Konvulsionen fehlten. Tod 26 Stunden nach der Vergiftung. Von einer Wirkung auf den schwangeren Uterus war nichts zu merken [2]).

Fast noch häufiger als Tanacetum wurde die Thuja zu verbrecherischen Zwecken, namentlich als Abortivum gebraucht, teils mit positivem, teils negativem Erfolge, so dass man sich fragen musste: ist Thuja überhaupt ein Abortivum oder nicht [3])? Namentlich, wo die in der Praxis beobachteten Vergiftungsfälle diese Frage offen gelassen hatten, glaubte man der Lösung dieser Aufgabe experimentell näher treten zu müssen. Zunächst möge hier von 2 derartigen Fällen, von denen der eine tödlich endete, wenigstens dieser ausführlich angeführt werden [4]).

„Ein wohl genährtes, 19jähriges Mädchen hatte seit Anfang August ihre früher ganz regelmässige Regel verloren, die indessen am 17. Oktober sehr stark wieder eingetreten war. Durch den Blutverlust entkräftet, genoss Patientin am 19. Oktober eine Tasse Kamillentee mit Rum, wurde aber immer elender. Die Hebamme fand die Gebärmutter schlaff, wulstig, tief nach unten stehend und soweit geöffnet, dass sie mit dem Finger leicht eindringen konnte. Die Eltern hatten sich dieser Untersuchung widersetzt Andere Leute erzählten, dass die Kranke mehrere Tage laut geschrien und heftige Krämpfe gehabt habe. Die abgegangenen Blutmassen waren in den vorbeifliessenden Fluss geworfen worden.

---

[1]) Rice, bei Jewett, Boston med. and surgic. Journal. 1880. Bd. 102. S. 238.

[2]) Pendleton, Amer. med. Times and Gaz. New. Ser. 2, 16. march. 1861.

[3]) Pharmacent Jahresbericht. 1893. S. 91. Original in Zeitschrift d. allgem. öster. Apotheker-Ver. 1893. Nr. 6 u. 7.

[4]) Pharmaceut. Jahresbericht. 1866. S. 430. Mitgeteilt von Medizinalrat Sander in Zellerfeld.

Der Arzt fand am 19. Oktober das Mädchen empfindungs- und besinnungslos, komatös, sich beständig im Bett hin und her werfend und rücksichtslos sich entblössend, den Blick leer und matt, die Bindehaut gerötet. Alle 4—5 Minuten trat Würgen mit unartikuliertem Stöhnen, aber ohne Erbrechen, ein. Der Körper war kühl, der Puls regelmässig, schwach. Beim Darreichen von Getränk oder Berührung der Lippen wurden letztere zusammengekniffen, die Kranke warf sich mit Heftigkeit abwärts. Jede sonstige Berührung oder Anrede blieb ohne Reaktion. Patientin liess alles mit sich vornehmen ohne Unruhe, Schmerz oder Unwillen zu äussern, Urin copiös, Stuhl verhalten. Der Tod trat nach einigen Stunden ein. Sektion 10 Stunden nach dem Tode: Blutiges Wasser aus dem Munde. Trockne Blutflecken an den Lenden. Haut blassgelb. Brüste stramm mit braunem Warzenhof. Regio epigastrica ausgedehnt und prall. Grosse Schamlippen schlaff: zwischen denselben ragen die Nymphen hervor. Hymen fehlend. In der Scheide blutiger Schleim. Grosses Netz stark mit Blut injiziert. Am Kolon zahlreiche grosse blutige Infiltrationen. Äussere Haut des Magens stark gerötet Gebärmutter und das umgebende Gewebe bis zu den Ovarien stark geschwollen und blutig injiziert. Sämtliche Gefässe des Unterleibs strotzten von Blut. Im Magen, Duodenum und in der Speiseröhre befand sich viel geronnenes Blut, im Magen keine fremden Körper. An seinen beiden Öffnungen war die Schleimhaut gerötet und gewulstet, ganz besonders am Pylorus; in ähnlichem Zustande zeigte sich die Darmschleimhaut im allgemeinen. Gebärmutter und Eierstöcke, besonders rechts, stark geschwollen und injiziert. Muttermund schlaff und für den Finger leicht zugänglich. Im Uterus Eihautreste. Zwischen den Hirnwindungen gallertartige und wässerige Ausschwitzung. Sämtliche Blutgefässe des Hirns und seiner Häute waren stark gefüllt, der obere Rand beider Hemisphären mit der harten Hirnhaut verwachsen.

Aus den Akten ging hervor, dass Denata vom 15.—19. Oktober häufiger über Lähmung der Glieder und Ohnmachten geklagt, in der Nacht des 17. öfter in der Küche getrunken und im September von einem Bekannten ein Pulver zur Abtreibung der Leibesfrucht bekommen hatte. Dieses Pulver hatte die erwünschte Wirkung nicht gehabt, worauf sie von demselben durch ihren Bräutigam trockne, grünlich-gelbe Kräuter, und später, da auch diese wirkungslos geblieben, eine ziemlich grosse Menge der Blätter und Zweige von Thuja occidentalis bekommen hatte. Von diesen hatte sie längere Zeit Tee getrunken und war bald darauf kränker geworden. Die letzte Sendung hatte sie am 17. Oktober erhalten, der Tod erfolgte am 20. morgens. Eine ziemliche Menge dieser Blätter wurde in einem verborgenen Winkel des Hofes gefunden."

„Das nach diesem Befunde abgegebene Gutachten lässt den Abort als gewaltsam, durch abtreibende Mittel herbei-

geführt erscheinen, die sämtliche Blutgefässe in unnatürliche Spannung und Erregung versetzt haben. Als Todesursache wurde Druck des Blutes auf die Zentralorgane und dadurch herbeigeführte allgemeine Lähmung angenommen. Es wurde festgestellt, dass Denata in nicht unbedeutenden Mengen einen Tee aus Thuja occidentalis getrunken. Im Verlauf der Untersuchung widersprach der Ober-Gerichtsphysikus dem Gutachten erster Instanz, da die Thuja niemals als spezifisches Abortivmittel gegolten, ein Widerspruch, der ein Gutachten der Göttinger Fakultät veranlasste, welche dem Gutachten erster Instanz beitrat. Wenn auch die Thuja ganz eigentümliche, ausschliesslich Geburtswehen erregende Wirkungen nicht besitze, so sei aber eine vollkommen sicher gestellte Tatsache, dass jede irgend erhebliche Unterleibsentzündung bei Schwangeren in der Regel Abort herbeiführe, und da die Thuja occidental. neben anderen, vornehmlich Entzündung der Unterleibsorgane bewirke, so könne die Thuja sehr wohl das Abortieren veranlassen und die Fakultät will daher die Thuja unzweifelhaft zu den Abortivmitteln gerechnet wissen."

Ein zweiter, nicht minder wichtiger Fall, der zwar in Genesung überging, wird berichtet von Oberarzt A. Kalt in Aarau[1]).

„Ein 18jähriges Mädchen, seit 6. März 1893 schwanger, trank am 24. Juli etwa $1\frac{1}{2}$ gewöhnliche Kaffeetassen einer Abkochung von Thujazweigen. In derselben Nacht Leibschmerzen und tags darauf Durchfall. Am 6. Aug. Oedem der Beine, am 8. Aug. Erbrechen und am 9. Aug. zahlreiche eklamptische Anfälle. Anurie, Koma, diffuser Bronchialkatarrh, Urin 1‰ Eiweiss, zahlreiche Zylinder. Am 11. Aug. Abgang einer nekrotischen Partie der Blasenschleimhaut."

Am 23. Aug. spontane Geburt einer 550,0 gr schweren Frucht, welche 26 Stunden nach der Geburt verstarb. Ausgedehnte Infarktbildung in der Placenta. Im Wochenbett in beiden Venae saphenae, in Venen einer Mamma und der

[1]) Corr.-Bl. für Schweiz. Ärzte. Jg. 24, 1894. Nr. 8. pag. 242.

bestehenden Struma Thrombosen. Nach langer Krankheit am 19. Dezember entlassen in gutem Allgemeinbefinden. Kalt fasst das ganze Krankheitsbild als Folge des Genusses der Thuja auf und beruft sich hier auf die Angaben Husemanns.

Hofmann-Kolisko[1]) in dem soeben (1903) erschienenen Lehrbuch der gerichtlichen Medizin erwähnen den oben ausführlich angegebenen Fall von Sander (Husemann, l. c. Suppl. 43) und fahren dann fort:

„Ebenso enthalten auch die Thujaarten, die bei uns häufig in den Gärten zu finden sind, ein ätherisches Öl, dessen Wirkung der des Ol. Sabinae sehr nahe steht."

Gottschalk[2]) in „Krimineller Abort und Kindesmord" sagt im allgemeinen über die als Abortiva gebrauchten inneren Mittel:

„Ein inneres Mittel, das sich schlechthin als Abortivum bezeichnen liess, etwa in dem Sinne, wie ein Abführmittel den Stuhlgang erwirkt, kennen wir nicht. Das schliesst nicht aus, dass die gebräuchlichen, teils chemischen, teils pflanzlichen Mittel (Sabina, Thuja, Phosphor, Arsen etc.) im einzelnen Falle sich als wohlgeeignete Abtreibemittel erweisen könnten. Sei es, weil sie an sich Gifte sind, sei es, weil sie in zu starken Dosen gereicht werden, können sie den mütterlichen Organismus krank machen und dadurch auch die in ihrer Ernährung auf die Mutter angewiesene Frucht zum Absterben bringen. Die sichere Folge des Fruchttodes ist der Abort."

In einem Gutachten über einen in Burgdorf vorgekommenen Fall, wo der Gebrauch eines Aufgusses der Blätter von Thuja occidental. als Abortivum Abort und Tod in 1 Falle gehabt hatte, während in 2 Fällen Abort nicht ein-

---

[1]) Lehrbuch der gerichtl. Medizin v. Hofmann-Kolisko. Wien u. Berlin 1903. S. 232.

[2]) Gerichtl. Medizin. 12 Vorträge. Jena 1903. S. 140.

trat, erklärt Tschirch[1]) die Thujablätter für gefährlicher als Sadebaumblätter und plaidiert für die Beseitigung der Pflanze aus den Anlagen. Thuja ist kaum unter die Abortiva im engeren Sinne zu rechnen, da es keine spezifische Wirkung auf den Uterus ausübt; es ist also ebenso wie Sabina, wenn auch sekundär wirkend, ein sicheres Abortivum nicht.

Sarda und Ardin-Delteil[2]) haben bei Versuchen mit Extrakten von Artemisia vulgaris und Absinthium vulgare, die der Thuja und Tanacetum in bezug auf den wirksamen Bestandteil (Thujon) identisch sind, an trächtigen Meerschweinchen niemals abortive Wirkung oder einen Einfluss auf die Konzeption oder die Dauer der Schwangerschaft konstatieren können. Auch ätherisches Wermutöl ergab ein vollständig negatives Resultat. Junge Tiere sind weniger resistent als ausgewachsene.

Die Muskatnuss spielt als Gewürz in der Küche eine nicht zu unterschätzende Rolle. Therapeutisch wurde sie früher in grösserem Umfange verwendet, heute ist sie fast aus dem Arzneischatz geschwunden. Um so grösser ist aber ihre Bedeutung für die Toxikologie geworden. Bontius, Lobel, Ettmüller und Ainslie geben an, dass die Indianer, die viele Muskatnüsse geniessen, auch wohl infolge des Aufatmens des Staubes und Geruches von Narkotismus und Apoplexie befallen werden. Es steht unzweifelhaft fest, dass die Muskatnüsse in kleinen Gaben ohne allen Nachteil vertragen werden, dass grössere und öftere Gaben aber schädliche Nachwirkungen äussern[3]).

---

[1]) Zeitschrift des österr. Apotheker-Vereins. 1893. Nr. 6 u. 7. S. 128 u. 153.

[2]) Jahresbericht der ges. Med. 32. Jg. 1898. Original in Montpell. med. vol. 40. pag. 789.

[3]) Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmakognosie, Toxikologie etc. Göttingen. 1884. 16. u. 17. Jahrg. 1881 u. 1882. S. 891.

Christianus Franciscus Paullinus[1]) berichtet Kap. X: „Noxam Nux mosch. addit" folgendes:

Uti reliqua aromatica virtutem suam habent narcoticam, deducente eam latius Pisone in epilogo de aromatum cardinalium abusu, ideo sic ait Bontius, ceterum de cortice huius nucis ac de nuce ipsa dico, quod parcius sic adhibenda, quoniam oleosi ac pingues vapores ex eius usu in cerebrum elati, obstructionem ventriculis cerebri afferunt, ac inde somnolentiam, imo stuporem quendam universis subiectis inferunt. N. M. & macis quo recentiores, eo parcius assumi debent. Pollent enim sulfure quodam modo narcotico, ventriculum, cerebrum genusque nervosum laedente. Novimus virginem nobilem, ait Moebius, quae coctionem ventriculi debilem correctura, cochlear mace pulverisata plenum proprio ausu sumens, in soporem gravissimum incidebat, omni motu et sensu tamdiu destituta, donec remediis convenientibus vomitus excitaretur, a quo sopore remisit, et sensus rediere. Hanc vim hisce aromatibus inesse, testatur quoque Jacob Bont, ubi dicit, se quosdam vidisse, qui ex horum recentium usu non parum periclitati fuerint, per unum atque alterum diem, non secus ac caro correpti immobiles ac muti jacuerint; inde Rondeletius praeferebat immaturas, cariosas, quae plus adstrictionis habent, qua robur ventriculo conciliatur, et vapidi sumi cerebrum praepedientes impediuntur. Oleaginosa enim cerebrum obruunt. Meminit Lobelius, generosae Anglae, quae gravida esu X aut XII nucum myristicarum ebria deliravit. Sistit Rolfinc, mulierculam, mala uterina metuentem, quae semper in sacciperio nuces moschatas gestabat, cumque earum esu liberalius se refecisset, caro correpta jacebat, liberata tamen abs eo vomitu. Novi matrem, scribit Hofmannus, quae cum filia plusculum dedisset de mace ad movendos menses, animadvertit in illa deliquium aliquot horarum. Producit Frid. Decker matronam, quae, ob usum aromatum quorumcunque, atque sic N. M. praecipue immodicum, sudorem sanguinem patiebatur. Stephano Schleyern ab aromatum fragrantia nares ocius stillabant sanguinem, quod Hamburgi ipsemet vidi, et tamen erat aromatarius iste Stephanus. Esaias Crüdner, mercator Lubecensis, semper patiebatur cordis palpitationem, quoties tantillum N. M. comedebat. Ita Cl. Viro M. Stenbuchio, Prof. Reg. Hafniensi, spasimus erat molestus, si vel ovis sorbilibus vescebatur, seu quocunque alio cibo, cui ova erant immixta, notante etiam Bartholino. Habet B. Constantin Zingler famulum, qui a gustu vel odoratu N. M. frequentissime sternutat. Soror Israelis Schmid, Medici Prussi, XXVII annorum, vix errhino leviori sumto sternutabat, hausto autem semel vino hispanico natura ita irritabatur, ut vel vicesies, seu tricesies sternutaret cum levamine. Idem asserit D. Hünerwolff de cerevisia.

[1]) l. c. S. 72—74.

Andere Fälle, in denen Muskatnuss ihrer abortiven Wirkung wegen genossen wurde, teils mit Erfolg, teils ohne Erfolg, gehören der Neuzeit an. So berichtet Gillespine[1]) über einen Vergiftungsfall folgendes:

Eine schwangere Frau nahm abends vor dem Schlafengehen auf den Rat einer Freundin 5 geriebene, in heissem Wasser verteilte Muskatnüsse auf einmal. Als sie später durch das Schreien eines Kindes aus dem Schlafe erwachte und aufstand, ihm Wasser zu reichen, war sie nicht fähig, das Glas zu fassen und zu halten. Sie wankte zum Bette zurück und fiel auf dasselbe. Ihr Kopf begann zu schmerzen und alles um sie herum sich zu drehen. Ihr Gatte, der dadurch erwachte und aufstand, fand ihr Gesicht glühend und den ganzen Körper in Schweiss gebadet. Sie bekam nun Erbrechen und klagte, dass ihr Kopf und Gesicht schwellen. So blieben die Erscheinungen einige Stunden. Als G. nach 5 Stunden erschien, fand er das Gesicht ganz glühend und aufgedunsen, die Pupillen verengt, aber reagierend, Puls sehr frequent (130), kräftig und voll. Starke Übelkeit, aber kein Erbrechen, die Respiration frei, keine Leibschmerzen. Sie klagte sehr über Kopfschmerz und Schwindel. Durch 0,2 Zinc. sulf. erfolgte Erbrechen, wobei viel Muskatnusspartikel zum Vorschein kamen. Sie befand sich danach wohler, als plötzlich Kollaps eintrat. Wiederholte Dosen von Spiritus ammoniae aromaticus hoben die bedrohlichen Erscheinungen und nach eintägiger Bettruhe befand sich die Patientin leidlich gut, nur die Kopfschmerzen und das Ödem blieben noch einige Tage. Die Muskatnüsse wogen zusammen 22,0 g.

T. P. Devlin berichtet von einer jungen Dame, die nach Genuss einer Muskatnuss grosse Schläfrigkeit zeigte. Nach einem tiefen Schlafe wachte sie matt und schläfrig auf, konnte die Augenlider nicht heben, erbrach mehreremale, war bleich im Gesicht, appetitlos und völlig abgeschlagen. Nach schwerem Kaffee, Dusche auf Kopf und Gesicht, exzitierender Medizin erholte sie sich langsam.

James Alexander[2]) beobachtete nach dem Genuss einer Muskatnuss, welche von einem Patienten zur Beseitigung der Diarrhöe genommen wurde, Betäubung, Schwindel und Schläfrigkeit. Die Erscheinungen schwanden nach Ricinusöl und schwerem Kaffee.

[1]) Philadelphia Med. Times. 1887, 6 Aug.

[2]) The British Medic. Journal. 14 Mai 1887.

Reeve Tyler[1]) sah nach dem Genuss einer mittelgrossen Muskatnuss, die zu emmenagogen Zwecken in Branntwein genommen war, Schwindel, Ohnmacht, Sehstörung, Kälte der Haut, Pulsschwäche und Pupillendilatation auftreten.

A. Cummings Air[1]) berichtet von einer Frau, die eine zerschnittene Muskatnuss in heissem Wasser nahm, um die ausbleibende Menstruation herbeizuführen. 2 Stunden nachher fühlte sie ausserordentlichen Durst, Ohnmacht und Hinfälligkeit. Trotz letzterer hatte sie dauernde Ruhelosigkeit, welche sie zwang, unaufhörlich im Zimmer umherzugehen, wobei sie sich an den Möbeln festhielt. Beklemmung auf der Brust. Nach Brechmitteln und starkem Kaffee begannen die Symptome sehr langsam zu schwinden.

Geo W. Carvell[2]) teilt mit, dass eine 24jährige Frau im 3. Monat der Gravidität, um zu abortieren, 5 gepulverte Muskatnüsse (18—19 g) in Zuckerwasser einnahm. 3 Stunden später zeigte der Puls bei normaler Temperatur 140 Schläge in der Minute. Sie delirierte und schrie kurze Zeit, versank dann in einen stupurösen Zustand; aus demselben erwacht, begann sie wieder zu delirieren. Heftiges Druckgefühl. Sie erholte sich unter Brechmitteln, Excitantien, Evakuation nach 2 Tagen. Einen Effekt auf den Uterus erzielte sie nicht.

Nach Denham Pinnock[3]) zeigte sich infolge von Genuss eines Glases heissen Ales, dem eine halbe, zerschnittene Muskatnuss zugesetzt war, bei einer gesunden Frau wenige Stunden später Nausea, Schläfrigkeit, Blässe, Kälte und Prickeln der Haut. Die Pupillen waren weit, die Respiration mühsam, Puls unfühlbar. Das Herz flog. Exzitantien, Hautreize, Brechmittel führten Genesung herbei.

---

[1]) The British Medic. Journal. 28 Mai 1887. S. 1201.
[2]) The British Medic. Journal. 11 Juni 1887. S. 1317.
[3]) The Austral. Medic. Gazette. Aug. 1887.

Über einige Vergiftungsfälle der Neuzeit berichtet Lewin[1]):

Eine Frau hatte ein halbes Glas heisses Wasser mit etwa 1½ gepulverten Nüssen getrunken. Nach 2 Stunden bekam sie heftige Magenschmerzen, sodann einen schweren Kopf, verlor für 6 Stunden das Bewusstsein, erbrach dann und war 12 Stunden später wiederhergestellt.

Da dieser Versuch zur Herbeiführung des Aborts missglückte, nahm eine andere Frau ca. 3 Nüsse. 2 Stunden später hatte sie heftige Magenschmerzen und Nausea, nach einer weiteren Stunde verlor sie vollkommen die Besinnung. Nach 8 Stunden später war der Zustand folgender: Puls 100, schwach, Atmung langsam, Temperatur 37,8, Augen hervorstehend, Pupillen etwas erweitert. Gliedmassen kalt, Lippen und Nägel cyanotisch, Schliessmuskeln von Blase und Rektum schlaff.

Aus den angeführten Vergiftungsfällen ersehen wir mit aller Evidenz, dass die Muskatnüsse, in grossen Dosen genossen, schädliche Wirkungen entfalten können, namentlich narkotische: Schläfrigkeit, ja vollkommenen Stupor und Gefühllosigkeit. dass sie aber meistens den erwünschten Erfolg, die Abtreibung der Frucht, vermissen lassen, im Gegenteil leicht den Tod im Gefolge haben können.

---

3. Isolierung und Reindarstellung und Wirkung der wirksamen Prinzipien aus oben genannten Pflanzen.

a. Bestandteile des Tanacetum vulgare.

Tanacet. vulgar. L. ist mehrfach Gegenstand eingehender chemischer Untersuchungen geworden, die, bis in jüngste Zeit fortgesetzt, einige Klarheit über die einzelnen Bestandteile gebracht haben.

Schönbrodt[2]) erhielt aus dem Absatz der Tinktur

[1]) Die Fruchtabtreibung durch Gifte. Berlin 1904 (Originale: Hammond, Brit. med. Journ. 1891; Simpson, The Lancet. 19 Jan. 1895.)

[2]) Jahresbericht der Pharm. u. Tox. Jg. 1870. pag. 16.

einen bitter und scharf schmeckenden Körper in gelben Blättchen, den er als identisch mit Absinthin erwies.

Leroy[1]) stellte aus der Pflanze einen Bitterstoff dar, nach der Methode von Homolle und Quevenne[2]) ähnlich wie das Digitalin gewonnen.

Roder[3]) isolierte nach einer anderen Methode ebenfalls einen kristallinischen Bitterstoff, in säulenförmigen Kristallen, von weissgelber Farbe, leicht löslich in Äther und Alkohol, schwer löslich in Wasser; im Verhalten gegen Mineralsäuren und Alkalien dem Santonin ähnlich.

Leppig[4]) endlich fand, dass der von ihm isolierte Bitterstoff die gleichen Reaktionen zeigte, wie der von Homolle erhaltene, auch in der Zusammensetzung war kein wesentlicher Unterschied bemerkbar. Da aber die Methode von Homolle sich als sehr kompliziert und zeitraubend erwies, namentlich auch durch die wiederholten Fällungen einen teilweisen Verlust des Bitterstoffs durch die allzugeringe Ausbeute erwarten liess, sann er auf eine andere Methode und konnte feststellen, dass die oben genannten Eigenschaften wohl der braunen amorphen Masse allein zukamen, die ausgeschiedenen Kristalle aber im wesentlichen ein Salz organischer Säure, der Weinsäure, mit geringen Verunreinigungen an Kalium und Chlor bildeten. Nach dem Trocknen resultierte eine amorphe, braune, sehr hygroskopische stickstofffreie Substanz, von stark bitterem an Weidenrinden erinnernden, nachher kühlend ätzendem Geschmack. Auf Platinblech erhitzt, verbrannte sie unter Entwicklung eines blütenähnlichen Geruchs und hinterliess dabei eine sehr geringe Quantität Asche. Mit konz. Schwefelsäure zusammengebracht, löst

[1]) Journal de chim. médicale 21. pag. 347, 1845.

[2]) Repert. de Pharm. Bd. 9. pag. 1.

[3]) Archiv d. Pharm. II. Reihe. Bd. 47. pag. 109, 1846.

[4]) Leppig, Chemische Untersuchung des Tanacetum vulgare. Inaugural-Dissertation. Dorpat 1882.

die Substanz sich anfangs mit gelbbrauner Farbe, wird bald darauf braunrot, um nach einiger Zeit ins Blutrote überzugehen. Die Elementaranalyse ergab:

$$C = 61{,}62\,\%;\ H = 7{,}88\,\%;\ O = 30{,}50\,\%.$$

Da die Möglichkeit vorlag, dass in den Blüten des Tanacetum vulgare sich auch Santonin befinde, da Roder einen im Verhalten gegen Mineralien und Alkalien dem Santonin ähnlichen Körper gefunden haben wollte, wurden von Leppig diesbezügliche Versuche angestellt, sowohl mit getrockneten und frischen Blüten, wie Samen, doch stets blieb das Resultat ein negatives; niemals wurde ein Körper erhalten, der wie Santonin reagierte.

Trommsdorf fand in der Pflanze eine Säure, die er „Tanacetsäure“ nannte, aber nicht näher untersuchte.

Merletta[1]) stellte im Jahre 1870 ebenfalls eine Tanacetsäure dar, welche scharf und bitter schmecken, sich in Alkohol und Äther, aber nicht in Wasser lösen und kristallisierende Salze liefern sollte, und die in ihrer Wirkung dem Santonin ähnlich wäre.

Peschier[2]) will die Anwesenheit einer Tanacetsäure in den Blüten des Tanacet. vulgar. nachgewiesen haben.

Nach seinen eigenen Versuchen kommt Leppig (l. c.) zu dem Schluss, dass keine Substanz nachweisbar ist, die den besonderen Namen einer Tanacetsäure verdiente, sieht sich vielmehr genötigt anzunehmen, dass obige Forscher mit einem Gemenge organischer Säuren experimentiert oder mit der Apfelsäure zu tun gehabt haben. Auch Husemann[3]) und Gmelin[4]) sind der Meinung, dass die von Peschier

---

[1]) Jahresber. der Pharm. 1872. pag. 47.

[2]) Neues Journal für Pharmacie, Bd. 14, 2. pag. 175, 1827.

[3]) Husemann, A. u. Th. Die Pflanzenstoffe in chem.-physiolog.-pharmakolog. u. toxikolog. Hinsicht. Berlin 1884. S. 587.

[4]) Gmelin, Chemie Bd. 5, 1852, pag. 337.

als Tanacetsäure bezeichnete Substanz mit Äpfelsäure identisch sei.

Im weiteren Verlaufe der Untersuchung konnte Leppig als wesentliche Bestandteile des Tanacet. vulgare nachweisen: Tanacetumgerbsäure, die durch Kochen mit verdünnter Säure in Zucker und Catechin gespalten wurde, Spuren von Gallussäure, ätherisches Öl, nach der Osseschen[1]) Methode durch Extraktion mit Petroläther und Verdunsten des Auszuges auf kleinen Uhrgläsern bis zum konstanten Gewicht gewonnen, gefunden im Durchschnitt 1,49 $^0/_0$, Pflanzenfett, eine wachsartige Substanz, Schleim, Eiweissstoffe, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Spuren Oxalsäure, eine linksdrehende Zuckerart, nämlich Glycose, 4,31 $^0/_0$, Harz, Metarabinsäure, eine parabinartige Substanz, Thomsons Holzgummi. Ein Alkaloid konnte jedoch, trotz sorgfältigen Arbeitens, aus den schwach schwefelsauren Auszügen nach Fällung des Schleims durch Alkohol mit Petroläther, Benzin und Chloroform, sowohl aus den sauren als vermittelst Ammoniak alkalisch gemachten Auszügen nicht ausgeschüttelt werden; alle bekannten Alkaloidreagentien brachten keine Reaktion hervor.

Erst in jüngster Zeit ist es Körner[2]) nach einem der zur Darstellung von Alkaloiden üblichen Verfahren gelungen, ein Alkaloid zu isolieren, das er zum Unterschied von Tanacetin, dem Bitterstoff, als „Tanacetin Riedel" bezeichnet. Nach Körner bildet es eine ölige, dicke, in Wasser schwer, in Alkohol und Äther leicht lösliche Flüssigkeit von bitterem, brennenden Geschmack, gibt mit den bekannten Alkaloidreagentien starke Fällungen, ist mit Wasserdämpfen flüchtig und gibt mit anorganischen Säuren stark hygroskopische Salze. Die Ausbeute war jedoch sehr gering und es

[1]) Archiv für Pharm. 3 Rh. Bd. 7, 1876, pag. 104.

[2]) Körner, Berichte der deutschen pharm. Gesellschaft. 12. Jahrgang. 1902. Heft 2.

wurde deshalb aus der Rohlauge durch Fällen mit Tannin in geringem Überschuss ein Tanacetinum tannicum dargestellt.

Unter allen diesen Bestandteilen scheint jedoch das ätherische Öl das meiste Interesse zu beanspruchen; es ist bis auf die Gegenwart Gegenstand lebhaftester Beurteilung geworden.

Schon in der Pharmacopoea Wittembergica 1798 finden wir eine Vorschrift zu seiner Darstellung angegeben. 1842 unterzog Persoz[1]) das Öl einer näheren Untersuchung, unterwarf es der Oxydation mit Chromsäure und erhielt einen Kampfer, der sich als identisch mit Laurineenkampfer herausstellte. Vohl[2]) konnte diese Angaben später bestätigen und stellte die Formel $C_{10}H_8O$ auf.

Bruylants[3]) fand 1878 in dem Öl ebenfalls einen mit dem Laurineenkampfer isomeren Körper, den er Tanacetylhydrür nannte. Einige Jahre später fand er in dem Öl ein Terpen (1 %), einen Aldehyd (70 %) $C_{10}H_{16}O$, sowie einen Alkohol (26 %) $C_{10}H_{18}O$.

Am eingehendsten wurde das Öl von Semmler[4]) untersucht, der feststellte, dass der von Bruylants für einen Aldehyd angesehene und als Tanacetylhydrür benannte Körper ein Keton ist und zwar ein Methylketon, da es die Gruppe $-CO \cdot CH_3$ enthält, und dass es zur Kampfergruppe gehört.

Semmler gewann diese Kampferart aus dem ätherischen Öl des Tanacet. vulgar. nach der Bisulfitmethode durch Ausschütteln mit saurem Natriumsulfit und Zersetzen der kristallisierten Doppelverbindung $C_{10}H_{16}ONaHSO_3$ durch

---

[1]) Compt. rend. de l'Ac. des sc Tome 13, 1841. 436. u. Journ. f. prakt. Chemie 25, 1842, p. 55 und 60.

[2]) Archiv d. Pharm. 1853. 4. R. Bd. 24, pag. 18.

[3]) Ber. d. chem. Ges. 39. 11, p. 449, 1878; Pharmac. Jahresb. 1893, pag. 465.

[4]) Ber. d. chem. Ges. 39. 25, p. 38 4 3, 1892.

Destillation mit Sodalösung im Dampfstrom. Diese Substanz $C_{10}H_{16}O$ belegte er nun mit dem Namen „Tanaceton“.

Schon Persoz und Vohl hatten, wie oben erwähnt, bei der Oxydation des äther. Öles mittelst Chromsäure Kampfer gefunden, aber unentschieden gelassen, ob dieser schon präformiert vorhanden oder nach der Behandlung durch Oxydation entstanden war. Schimmel & Co.[1]) haben nun in dem bei der Tanaceton-Darstellung abfallenden Öle nach Entfernung der Hauptmenge des Tanacetons durch die Bisulfitmethode eine grosse Menge Kampfer, aber wenig Borneol, nachweisen können vermöge der Darstellung des bei 116° schmelzenden Kampferoxims. Jedoch war der vorliegende Körper nicht der rechtsdrehende, sondern der viel seltenere Links-Kampfer[2]).

b. Bestandteile der Thuja occidentalis.

Die erste chemische Untersuchung der Thuja occidentalis verdanken wir Kawalier[3]), der unter Rochleder im chemischen Laboratorium zu Prag arbeitete. Kawalier konnte folgende Stoffe darstellen:

1) ein Wachs, aber nur in geringen Mengen vorhanden, in der Zusammensetzung wie das in der Borke von Pinus silvestris vorkommende, isomer mit Palmitinsäure, doch durch andere chemische Eigenschaften von ihr unterschieden.

2) Harze von der Zusammensetzung $C_{40}H_{23}O_{11}$.

3) Chinovige Säure, $C_{24}H_{38}O_5$, auch in den Nadeln von Pinus silvestris aufgefunden, unlöslich in Alkohol, Äther und Alkalien.

4) Pinipikrin, $C_{32}H_{36}O_{11}$, ein glykosidischer Bitterstoff, ebenfalls vorkommend in den Nadeln von Pinus sil-

[1]) Bericht von Schimmel & Co. Oktob. 1895, S. 35.

[2]) Pharmac. Jahresber. 1895. pag. 391.

[3]) Sitzungsberichte der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften zu Wien. Bd. 13 1854, pag. 514, und Bd. 29 1858, pag. 10.

vestris L., ein gelbes, hygroskopisches Pulver, leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther, durch Säuren spaltbar in Zucker und Ericinol.

5) eine Zuckerart.

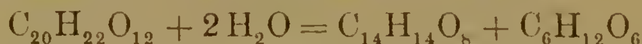
6) eine Gallerte, ebenfalls identisch mit der von Pinus silvestris.

7) Gerbsäure, $C_7H_8O_4$, ein blass bräunlich gelbes Pulver, von adstringierendem Geschmack, das alle Reaktionen der in den Nadeln von Pinus silvestris enthaltenen Pinitannsäure gibt.

8) Citronensäure in Spuren.

9) 2 gelbe Farbstoffe:

a. Thujin, $C_{20}H_{22}O_{12}$, durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren spaltbar in Thujetin und Traubenzucker unter Aufnahme von Wasser:



$$C_{20}H_{22}O_{12} + 2\,H_2O = C_{14}H_{14}O_8 + C_6H_{12}O_6$$

Durch Kochen mit Barytwasser zerfällt das Thujin in Thujetin, $C_{14}H_{14}O_8$, das weiter unter Abgabe von Wasser zu einer in feinen Nadeln kristallisierenden Säure, der Thujetinsäure reduziert wird.

b. Thujigenin, $C_{14}H_{12}O_7$, der zweite gelbe Farbstoff kommt in der Pflanze präformiert vor, entsteht gleichfalls wie Thujetin und Thujetinsäure durch Spaltung des Thujin und hat nach Kawalier die Formel $C_{14}H_{12}O_7$, also weniger Wasserstoff und Sauerstoff als Thujetin, aber mehr als Thujetinsäure enthaltend:



$$C_{20}H_{22}O_{12} + H_2O = C_{14}H_{12}O_7 + C_6H_{12}O_6.$$

10) ein ätherisches Öl, das am meisten Interesse von allen Bestandteilen in Anspruch nimmt.

Schweiger,[1]) der das Öl zuerst untersuchte, erklärte

---

[1]) Annalen d. Chem. u. Pharm. 1844. Bd. 52. pag. 398.

es für ein Gemenge zweier verschiedener, sauerstoffhaltiger Öle, ein Kohlenwasserstoff sollte nicht vorhanden sein.

Jahns[1]) in Göttingen konnte die Angaben bestätigen, dass in dem Öl 2 sauerstoffhaltige Bestandteile, aber daneben, entgegen den Angaben Schweigers, auch ein Kohlenwasserstoff enthalten waren. Am meisten Öl enthielten die Frondes Thujae im Frühling (0,65 %); im Juni und November ausgeführte Destillationen ergaben nur eine Ausbeute von 0,4 %. Das Öl zeigte eine blass grüngelbe Farbe, besass einen kampferähnlichen Geruch und hatte bei 15° C. ein spez. Gew. von 0.918, beginnt bei 160° zu sieden; die Hauptmenge geht zwischen 180—205° über, darüber hinaus ergab die Destillation nur noch wenige Prozente.

Im weiteren Verlauf der Analyse der einzelnen Fraktionen isolierte Jahns folgende Bestandteile:

1) ein rechtsdrehendes Terpen (10 %); $C_{10}H_{16}$. Siedep. 159—161° spez. Gew. bei 15° 0.852.
2) ein linksdrehendes sauerstoffhaltiges Öl: $C_{10}H_{16}O$. Siedep. 195—197°.
3) ein rechtsdrehendes sauerstoffhaltiges Öl: $C_{10}H_{16}O$. Siedep. 197—199°.

Beide sauerstoffhaltigen Öle nennt Jahns Thujol. Ausser der Differenz im Siedepunkte und im Verhalten zur Ebene des polarisierten Lichtstrahls wurden zwischen beiden Arten keine Verschiedenheiten in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften beobachtet. Bei der Einwirkung von Jod wurde eine geringe Menge Carvacrol erhalten. Beim Erhitzen mit dem halben Gewicht Phosphorpentasulfid (PS_5) ergab unter heftiger Reaktion das Thujol, ebenso wie der isomere Kampfer und das Absinthol, ein Destillat von Cymol. Die höher siedenden Fraktionen 109—205° und 220—230° haben gleichfalls die Formel $C_{10}H_{16}O$.

[1]) Archiv d. Pharm. Bd. 21. Heft 10. 1883.

Die endgültige Aufklärung über die Zusammensetzung resp. Konstitution der Bestandteile der Öle von Tanacetum vulgar., Thuja occidental. und anderen brachten die genialen Untersuchungen Wallachs und Semmlers.

Wallach[1]) stellte die Identität des um 160° siedenden Kohlenwasserstoffs, des Terpens mit d-Pinen fest. Die von 190°—200° siedende Fraktion enthält zwei Ketone $C_{10}H_{16}O$, chemisch mit ganz verschiedenen Eigenschaften, das l-Fenchon und das d-Thujon benannt. Das l-Fenchon verhält sich, abgesehen von seinem entgegengesetzten optischen Drehungsvermögen, in allen Punkten genau so wie das aus dem Fenchelöl erhaltene Keton, das d-Fenchon. Das Thujon lässt sich durch Reduktion in den zugehörigen sekundären Alkohol $C_{10}H_{18}O$, Thujylalkohol, überführen, der neben dem Thujon im Wermutöl gefunden worden ist[2]), gibt mit Hydroxylamin ein flüssiges Oxim und beim Erhitzen mit Ammoniumformiat eine neue Base, das Thujonamin.

Semmler[3]) gewann durch Ausschüttelung des Öls von Tanacet. vulgar. mit saurem Natriumsulfit eine Kampferart der Formel $C_{10}H_{16}O$, wie oben bemerkt, von ihm Tanaceton benannt, das sich als identisch mit dem von Wallach aus Ol. Thujae isolierten Keton, dem Thujon, erwies. Ausserdem wurde der gleiche Körper noch in dem ätherischen Öl anderer Pflanzen aufgefunden, wie in Salbei-, Wermut- und Absinthöl. Wallach[4]) spricht sich mit aller Entschiedenheit auf Grund seiner Beobachtungen für die Identität

---

[1]) Liebigs Annalen d. Chemie 272. 1892 p. 99.

[2]) Nachrichten von der Königl. Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen 1892, pag. 230: Wallach, Über neue chem. Verbindungen aus dem Pflanzenreich.

[3]) Ber. d. chem. Ges. 39, 25, 1892, S. 3343.

[4]) Liebigs Annalen d. Chemie 286, p. 98. 1895.

des Thujons mit den durch Semmler aufgefundenen Ketonen des Rainfarnöls, des Salbei-, des Wermut- und des Absinthöles aus. Alle diese Ketone geben dieselbe Bisulfitverbindung, dasselbe Oxim und das gleiche Tribromid.

Semmler[1]) dagegen spricht die Ansicht aus, dass Tanaceton, Absinthon, Thujon und Salvon nicht identisch seien, weil letztere keine Bisulfitverbindung liefern. Schimmel u. Co.[2]) halten ebenfalls alle vier für identisch, aus Salveiöl erhielten sie ohne Schwierigkeit die Bisulfitverbindung. Über die Identität des Thujons mit dem Tanaceton herrscht augenscheinlich keine Meinungsverschiedenheit. Das Rainfarnöl ist das beste Ausgangsmaterial für die Gewinnung des Thujons (Tanacetons). Nach einer privaten Mitteilung der Firma Schimmel u. Co. an Herrn Professor Kobert stammte auch das von mir untersuchte Thujon nicht von Thuja occidentalis oder orientalis, sondern war aus Rainfarnöl dargestellt.

Der Einfluss einer lebhaften Vegetation auf die Bildung des Thujons wurde von Eugen Charabot[3]) genauer untersucht. Während der Periode der kräftigen Vegetation wird das ätherische Öl beträchtlich reicher an Thujolestern, andererseits verwandelt sich das gebildete Thujol zwar in Thujon, doch ist diese Umwandlung nur eine partielle, weil während dieser Periode die Assimilation die Respiration überwiegt.

Kondakow[4]) erklärt weder das „Tanaceton" von

---

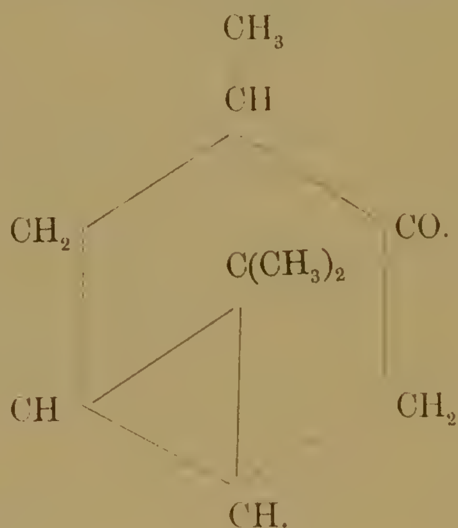
[1]) Pharmac. Jahresbericht. 1894, S. 502, u. Bericht d. D. chem. Ges. 1894. 27. p. 895.

[2]) Bericht v. Schimmel u. Co. 1894, Okt., S. 72.

[3]) Jahresber. über die Fortschritte der Tierchemie oder der physiolog. und patholog. Chemie. 30. Bd., 1900, S. 670.

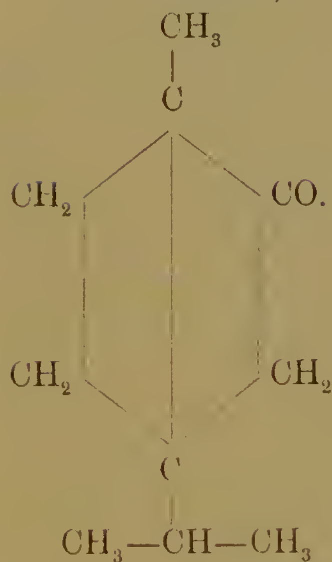
[4]) Chemiker Ztg. 1902, Bd. 26, pag. 720.

Semmler[1]), das „Tanacetylhydrür" von Bruylants[2]) noch das aus Jahns[3]) „Thujol" von Wallach[4]) ausgeschiedene „Thujon" für endgültig untersucht, obgleich diese Ketone teils auf Grund ihrer physikalischen Eigenschaften, teils auch durch Vergleich mit anderen ungesättigten bekannten Ketonen, besonders aber auf Grund der Untersuchungen der Oxydations-, Reduktions- und Isomerationsprodukte für Derivate des Paracymols entweder mit der Trimethylen- (Semmler) oder Tetramethylen-Diagonalbindung (Wallach, Semmler, Wagner, Fromm, Brühl) gehalten werden und ihnen die weiter unten folgende Konstitution zugeschrieben wird, unter denen die von Semmler für die meistwahrscheinlichste gehalten wird. Kondakow hält die Konstitution für eine andere, die den Übergang zu Terpinderivaten zulässt, was ihm sehr wahrscheinlich ist, und stellt folgende Konstitutionsformel auf:

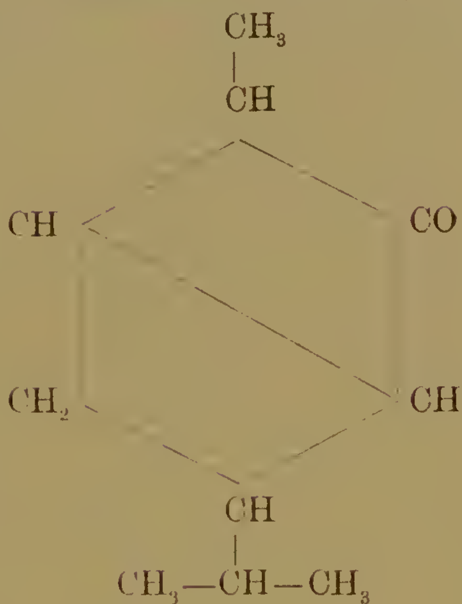


[1]) D. chem. Ges. Ber. 1892, Jg. 25, pag. 3343.
[2]) D. chem. Ges. Ber. 1878, Jg. 2, pag. 449.
[3]) Liebigs Annal. d. Chem. 1892, Bd. 272, pag. 99. 1893, Bd. 275, pag. 176. 1894, Bd. 279, pag. 384. 1895, Bd. 286, pag. 90. D. chem. Ges. Ber. 1892, Bd. 25, pag. 3343.
[4]) Archiv d. Pharm. 1883, Bd. 221, pag. 748.

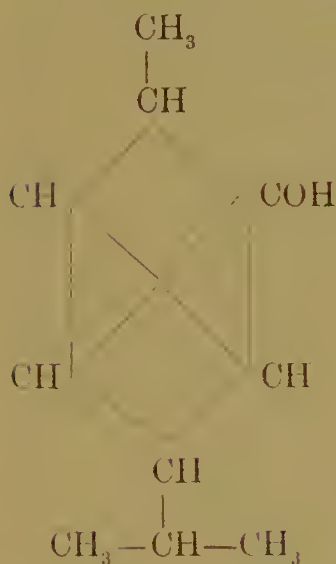
I. Wallach[1])



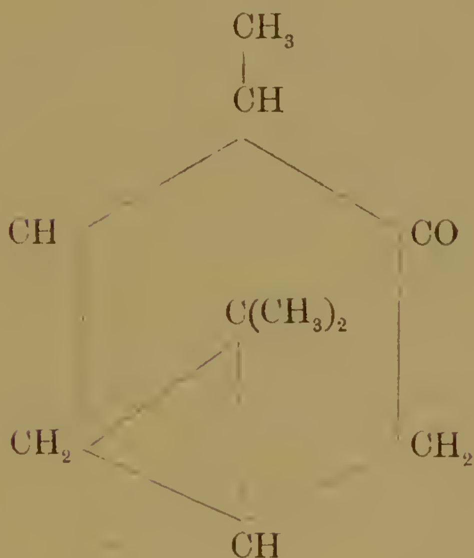
II. Semmler-Fromm[2])



III. Brühl[3])



IV. Wagner[4])



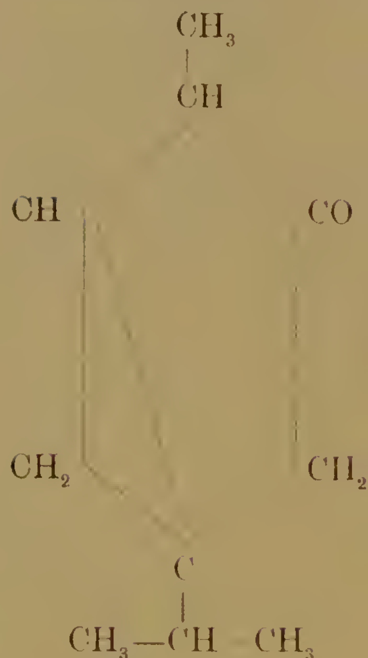
[1]) Liebigs Annalen. 1895. Bd. 286, p. 117. D. chem. Ges. Ber. 1892, Jg. 25, p. 3349.

[2]) D. chem. Ges. Ber. 1894, Jg. 27, p. 896. 1897, Jg. 30, p. 431. 1898, Jg. 31, p. 2025. 1900, Jg. 33, p. 1191.

[3]) D. chem. Ges. Ber. 1899, Jg. 32, p. 1233.

[4]) Journ. russ. phys.-chem. Ges. 1896. 28. 29. D. chem. Ges. Ber. 1895, Jg. 29, p. 885.

V. Semmler[1])



Während die von Semmler für das Tanaceton aufgestellte Konstitutionsformel fast bei allen namhaften Chemikern zur allgemeinen Anerkennung gelangt ist, erheben Fromm und Kondakow ihre Stimme dagegen zur Verteidigung der von ihnen aufgestellten Formel, was für Semmler noch einmal Veranlassung wurde, in „Zur Konstitution des Tanacetons“ $C_{10}H_{16}O$ [2]) hierauf näher einzugehen, namentlich sich gegen die Formel von Fromm zu wenden. Semmler findet alsdann schwerverständlich den Übergang von Tanaceton in Carvo-Tanaceton, von α-Tanacetonsäure in β-Tanacetonketocarbonsäure und endlich, wenn die Formel von Kondakow die richtige sein sollte, hält er die Annahme weitgehender Wanderungen von doppelten Bindungen für unwahrscheinlich, Tatsachen, die nicht zugunsten der Formeln von Fromm und Kondakow sprechen.

---

[1]) D. chem. Ges. Ber. 1900, Jg. 33, p. 267 u. 2454.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft. Berlin, 1903, 36. Jg., No. 17, S. 4367.

c. Bestandteile der Myristica fragrans.

Die Muskatnuss wurde zuerst 1804 von Schrader[1]) untersucht, der folgende Substanzen fand:

leichtes äther. Öl	2,60 %,
schweres „ „	0,50 %,
rötl. weich. fettes Öl	10,41 %,
weisses talgartiges „	17,72 %,
gummiartiges Extrakt	25,00 %,
schmieriges Harz	3,12 %,
Faser	34,38 %,

Bonastre[2]) fand 1823:

äther. Öl	6,00 %,
flüssiges Fett	7,60 %,
festes Fett	24,00 %,
Säure (?)	0,80 %,
Stärkemehl	2,40 %,
Gummi	1,00 %,
Faser	54,00 %,

Es folgten im Laufe der Jahrzehnte noch manche interessante Untersuchungen, so von John, von Mulder[3]) 1839, von J. Cloez[4]) 1864, von Gladstone 1872, von Wright 1873, der 2 Terpene neben Cymol fand.

Bei langer fortgesetzter Destillation mit Wasserdämpfen liefern die Muskatnüsse Kristalle, die zunächst für ein festes äther. Öl gehalten wurden, bis Flückiger sie als Myristinsäure erkannte. Die neueste Untersuchung des äther. Öles von Myristica fragrans stammt von Semmler und Thoms, die 1890 einen Körper isolierten, den sie mit dem Namen Myristicin belegten. Gelegentlich einer Unter-

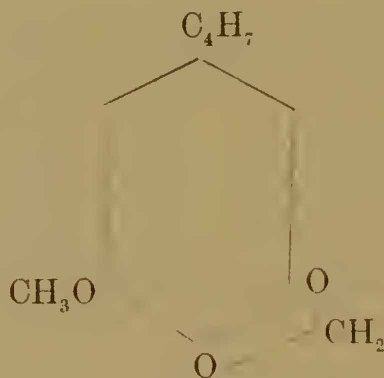
[1]) Berliner Jahrb. 1804. 10, 97.

[2]) Journal de Pharm. 1823. 9, 281.

[3]) Mulder: Journal f. pr. Chemie 1839. 17, 102.

[4]) J. Cloez: Compt. rend. de l'Acad. des sciences Tome 58, 1864, pag. 133.

suchung des äther. Öles aus französischen Petersilienfrüchten stellte Thoms[1]) fest, dass das französische Petersilienöl enorm reich an Myristicin war und infolgedessen nicht kristallinisch erstarrte, während im Gegensatz hierzu das deutsche Petersilienöl infolge seines Gehalts an Apiol leicht zum Erstarren gebracht werden konnte, das in ersterem nur in geringen Mengen enthalten war. Bei dieser Gelegenheit konnte Thoms die Konstitution des Myristicins und seine nahen Beziehungen zum Apiol feststellen. Das Apiol unterscheidet sich von Myristicin dadurch, dass jenes eine Methoxylgruppe mehr und ausserdem an Stelle der Butenylgruppe des letzteren eine Allylgruppe besitzt. Semmler änderte seine ursprüngliche Angabe des Vorhandenseins einer Butenylgruppe im Myristicin auf Grund der neuesten Untersuchungen und Versuche dahin ab, dass er auch im Myristicin eine Allylgruppe annimmt, was Thoms bestätigen konnte. Thoms erblickt nunmehr im Myristicin einen Phenoläther von folgender Konstitution:

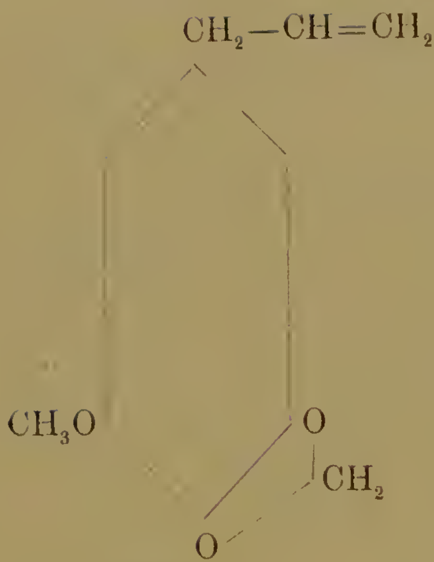


also ein (1) Butenyl — (3,4) methylendioxy — (5) methoxy-benzol.

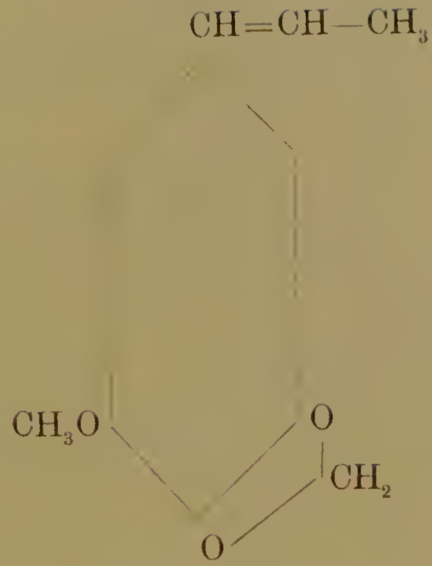
Die nahen konstitutionellen Beziehungen zwischen Myristicin, Iso-Myristicin und Apiol mögen folgende Formeln zum Ausdruck bringen:

---

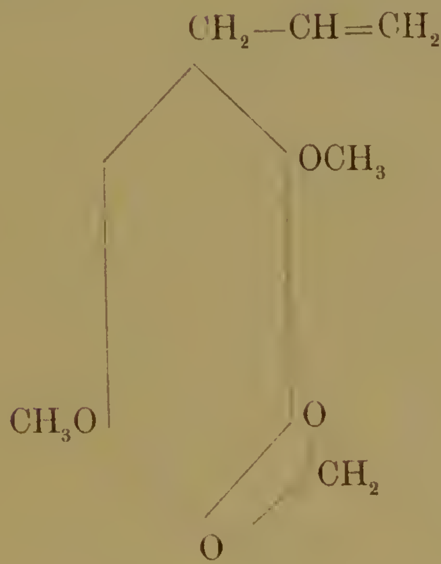
[1]) Berl. Ber. 36. Jahrg. Bd. 3. 1903. S. 3446.



Myristicin



Iso-Myristicin



Apiol.

Durch Behandeln von Myristicin mit alkohol. Kali konnte leicht Iso-Myristicin gewonnen werden, das in feinen, langen Nadeln kristallisiert.

Interessant war ausserdem die Entdeckung, dass die deutsche und französische Petersilie, was ihren botanischen Bau anbetrifft, obwohl sie vollkommen identisch waren, dennoch in bezug

auf die qualitative und quantitative Zusammensetzung ihres ätherischen Öles weit auseinandergehen.

d. Wirkung der einzelnen Substanzen.

Das „Tanacetylhydrür“ von Bruylants studierte Felix Putzeys[1]) in bezug auf seine pharmakologische Wirkung. Putzeys widerlegt durch Versuche die im Jahre 1877 von Masoin ausgesprochene Ansicht, dass das Rainfarnöl nicht zu den Krampfgiften gehöre, sondern Anästhesie und starke Herabsetzung der elektrischen Reizbarkeit der peripheren Nerven bedinge, ebenso dass die in den Vereinigten Staaten von Nordamerika bei Vergiftungen an Menschen beobachteten Krampfanfälle nur durch eine Verfälschung des Öles sich erklären liessen. Nach Putzeys bedingt Tanacetylhydrürdampf bei Fröschen zuerst Verlust der Willkürbewegung, dann Lähmung der Motilität und hierauf der Sensibilität; die beim Kampfer vor dem Eintritt der Paralyse auf mechanische Reizungen resultierenden krampfhaften Streckungen werden nicht beobachtet. Die Lähmungserscheinungen gehen nicht direkt von den Muskeln aus, die Irritabilität der Nerven ist jedoch frühzeitig herabgesetzt und mitunter vernichtet, bleibt aber bei einseitiger Ligatur bestehen und persistiert an der Seite der Ligatur weit länger als an der anderen.

Die erregende Wirkung des Guanidins auf die peripheren Nervenenden wird durch „Tanacetylhydrür“ aufgehoben. Direkte Berührung des Tanacetylhydrürs mit den Muskeln oder Einspritzung in die Arterien bedingt schleunigst Muskelstarre, die bei Vergiftungen niemals eintritt. Die Reflexerregbarkeit wird erst später als die Willkürbewegung ver-

[1]) Felix Putzeys: De l'action physiologique de tanacetyle. (Camphre du Tanacetum vulgare.) Bullet. de l'Acàd. de med. de Belgique. 12, 18. No. 11.

nichtet, doch nimmt erstere nach Versuchen an Fröschen mit unterbundenen Extremitäten rasch ab, um bei starker Vergiftung vollkommen zu verschwinden. Strychnintetanus wird durch Tanacetylhydrür-Dampf aufgehoben, kehrt aber nach einiger Zeit wieder; bei nachträglicher Strychninapplikation treten die Krämpfe sehr spät auf und werden durch weitere Inhalation wieder beseitigt.

Auf den Herzschlag wirkt „Tanacetylhydrür“ zuerst beschleunigend, dann verlangsamend, bei schwachen Tieren primär verlangsamend. Die Beschleunigung ist Folge von Paralyse der intrakardialen Hemmungsganglien. Nach längerer Einwirkung ist Muscarin ebensowenig wie elektrische Reizung des Vagus imstande, diastolischen Herzstillstand hervorzurufen. Möglicherweise findet gleichzeitig eine Reizung des akzeleratorischen Zentrums der Medulla oblongat. statt, welcher erst später oder garnicht Paralyse folgt. Die Herzverlangsamung ist teilweise als Folge der Herabsetzung des Gefässtonus anzusehen, teils von den Herzganglien selbst abhängig. In den Gefässen selbst tritt Steigerung der rhythmischen Kontraktionen, oft bis zum völligen Schwinden des Gefässlumens ein, die nach Beseitigung aufs neue durch den Dampf hervorgerufen werden kann, Nervendurchschneidung ändert an dem Vorgang nichts, weder in bezug auf Dauer und Intensität. Die schliessliche vollständige Lähmung des Gefässtonus führt zur Stagnation des Blutes in den abhängigen Partien. Die Atmung wird anfangs beschleunigt, später unregelmässig, langsamer und immer langsamer, um endlich vollständig zu sistieren.

Bei Warmblütern ruft „Tanacetylhydrür“ Anfälle von tonischen und klonischen Krämpfen hervor mit folgender Erschöpfung. Die Tiere verfallen in einen rauschähnlichen Zustand. Durchschneidung des Halsmarkes hebt die Krämpfe in den unterhalb des Schnittes belegenen Partien auf. Steigerung der Reflexaktion des Rückenmarkes kann nicht in Abrede

gestellt werden. Bei Hunden ist die Salivation sehr ausgesprochen, bei allen Warmblütern Sinken der Temperatur um mehrere Grade, bisweilen nach vorhergehender geringer Steigerung. Als Wirkung auf das Herz ergibt sich eine Beschleunigung des Herzschlags. Der Vagus büsst seine verlangsamende Wirkung nicht ein, und da eine erhebliche Veränderung des Blutdrucks nicht stattfindet, ist die Beschleunigung auf Erregung der excimotorichen Nerven zu bezeichnen. Bei Subkutaninjektionen Gangrän der Einstichstelle. Lewin[1]) wiederholt die Angaben über die Wirkungen des „Tanacetylhydrürs" von Putzeys.

Peyraud in Libourne[2]) fand, dass der Rainfarn Vergiftungserscheinungen hervorruft, und zwar nach kleinen Dosen Ol. Tanaceti, einem Kaninchen in die Vene injiziert, schon nach 20 Sekunden die allerstärksten Konvulsionen, schaumige Schleimabsonderung der Luftwege, Speichelfluss, unfreiwillige Harn- und Kotentleerung, krampfhafte, beschleunigte Respiration bei erhaltenem Bewusstsein. Bei zu hoch gegriffener Dose erliegt das Tier der Erstickung, andernfalls folgt dem Krampfstadium eine komatöse Periode von 2—3 Stunden Dauer. Peyraud vergleicht dies Bild der Erscheinungen mit dem der Hundswut und spricht von einer „rage tanacetique ou simili-rage". Diese Beobachtung veranlasste ihn, mit dem Saft der Pflanze Schutzimpfungen gegen die Wut vorzunehmen, und er berichtet, dass diese Impfungen bei einer grossen Anzahl von Kaninchen vom besten Erfolge gekrönt wären und sagt dann weiter, dies wäre das erste Beispiel einer wirklichen „vaccin chimique".

Bohm[3]) konnte unter Kobert die Angaben Huse-

[1]) Lewin, Lehrbuch der Toxikologie. 1885. S. 325.

[2]) Peyraud: Recherches sur les effets biologiques de l'essence de tanaisie. — De la rage tanacetique ou simili-rage. Journal de Pharm. et de Chim. 16, No. 11. Le Progrès médical 3. 1887. S. 390.

[3]) Bohm, Carl. Über die Wirkung des ätherischen Absinthöls. Inaugural-Dissertation. Halle 1879.

manns[1]) widerlegen, der die Wirkung mehrerer ätherischer Öle (ol. tanaceti, absinthii etc.) auf Rechnung des in ihnen enthaltenen und mit Laurineenkampfer identischen Stearoptens zurückführt, der das Zustandekommen der Konvulsionen nach Art der Wirkung des Guanidins als direkten Einfluss auf die intramuskulären Nervenendigungen erklärt wissen möchte, und der die Öle aus diesem Grunde nicht zu den Krampfgiften rechnet. Bohm tut vielmehr durch Ausschaltung der Nervenendigungen mittelst Unterbindung der Arteria femoral. dar, dass der Angriffspunkt der Gifte in die Zentralorgane zu verlegen ist. Der Blutdruck steigt zunächst an, um dann bei gesteigerter Dosis selbst bis zur Abszisse abzusinken, als Beweis für die Reizwirkung der ätherischen Öle auf das vasomotorische Zentrum, die allmählich in den Zustand der völligen Lähmung übergeht. Die Respiration wird ebenfalls zuerst beschleunigt, bis der Tod durch Lähmung des Atemzentrums erfolgt. Die Temperatur wird stark herabgesetzt.

Die Wirkung des Ol. Tanaceti auf niedere Tiere ist ferner untersucht worden von Prof. Guillery[2]).

Nach Guillery tritt bei Fröschen Curarewirkung und sehr zeitig Totenstarre ein; weiter wurde von ihm Lähmung der motorischen Zentren des verlängerten Marks, Lähmung des Herzhemmungszentrums und zuletzt Lähmung des Herzens selbst beobachtet. Nach Durchschneidung des Rückenmarks treten die Krämpfe nur noch in den vorderen Extremitäten auf, wodurch bewiesen ist, dass sie zerebralen Ursprungs sind. Der Blutdruck bleibt bis zum Tode normal, offenbar weil das Herz der Warmblüter nur wenig beeinflusst wird.

---

[1]) Husemann, Th. Studien über Krampfgifte. Archiv f. exp. Patholog. u. Pharmakolog. Bd. 8. 1878. Pag. 102.

[2]) Bullet. Academ. Royal. Med. de Bruxelle. 1878. Bd. 12. Zitiert in Therapeutics, its principles and practice by H. C. Wood, Philadelphia. 1891. S. 808.

Nach Köhne[1]) ist die toxische Wirkung der Thuja occidentalis zum grössten Teil auf das ätherische Öl, zum kleinsten auf das in Äther lösliche Harz zu beziehen: das Öl ist giftiger als Sadebaumöl und Wacholderöl, wirkt bei Fröschen lähmend auf Respiration und Bewegung; bei Warmblütern ist die Wirkung dem Kampfer analog, indem es die Respiration beschleunigt, die Herzaktion nur wenig verlangsamt, die Temperatur herabsetzt, örtliche Entzündung erregt und heftige epileptiforme Konvulsionen bedingt. Das Thujaharz erregte beim Hunde Erbrechen und bei Unterbindung der Speiseröhre Schwellung und diffuse Rötung der Magen- und Darmmucosa, im unteren Teil des Dickdarms hämorrhagische Entzündung. Eine Messung des Blutdruckes wurde nicht vorgenommen, doch glaubt Köhne aus der abwechselnden Füllung und Erblassung der Ohrgefässe beim Kaninchen ein periodisches Ansteigen des Blutdruckes vermuten zu können, bedingt teils durch Krämpfe, teils durch direkte Beeinflussung des vasomotorischen Zentrums. Was die abortive Wirkung der Thuja occidental. anbetrifft, so kommt Köhne zu dem Schluss, dass ein Teil der Wirkung auf Rechnung der Krämpfe zu setzen ist, analog der Eklampsie, wo wir ja auch unter dem Einfluss der Konvulsionen häufig Abort erfolgen sehen.

Die Untersuchungen Köhnes fanden durch Strahlmann[2]) Bestätigung, der ebenfalls die Hauptwirkung dem äther. Öl, namentlich dem von Jahns zuerst isolierten Thujol zuschreibt, er fand auch, dass Thujol den Blutdruck erhöht, selbst wenn die Krämpfe durch Curare ausgeschlossen werden; tägliche Injektionen kleiner Mengen Thujol haben anfangs gar keine Wirkung. Dann beginnen plötzlich, kurze Zeit nach einer erneuerten Injektion, die intensivsten Streck-

---

[1]) Köhne. Inaugural-Dissertation. Göttingen. 1883.

[2]) Strahlmann, Gerhard. Über die Wirkung des Öl. Thujae aetherum. Inaugural-Dissertation. Göttingen. 1884.

krämpfe. Die Anfälle folgen rasch aufeinander und endigen meistens letal. Das Thujol hat demnach, so sagt Strahlmann, eine kumulative Wirkung.

W. Hoffmeister[1]) erweist die Thujafarbstoffe, Thujin und Thujigenin, sowohl bei Homoiothermen als auch bei Poikilothermen als unwirksam; Thujaterpen hat, abgesehen von seiner schwächeren lokal reizenden Wirkung, in kleinen Dosen keine Wirkung, in grösseren Dosen ruft es Erscheinungen von seiten des Nervensystems bestehend in einer Reizung des Atemzentrums hervor, ausserdem beschleunigt es die Herztätigkeit neben einer geringen Erhöhung des Blutdrucks. Die Hauptwirkung kommt dem Thujol zu. Thujol erzeugt namentlich bei Warmblütern heftige Aufregungserscheidungen und Krämpfe, ausgehend von einer Reizung der im Grosshirn und der Medulla oblongata gelegenen Krampfzentren, die aber bei Fröschen infolge Paralyse der Nervenendigungen nicht wahrnehmbar sind (Analogie zum Kampfer). Thujol erregt ferner das vasomotor. Zentrum und bedingt dadurch starke Blutdrucksteigerung.

Kobert[2]) stellte bei einigen orientierenden Versuchen mit Ol. Tanaceti an Fröschen Lähmung des Zentralnervensystems, d. h. des Gehirns und Rückenmarks ohne vorhergehende Reizung fest. Krämpfe wurden nicht beobachtet. Das Herz ist unbeteiligt, dadurch ist es zu erklären, sagt Kobert, dass dieser Zustand tiefster Lähmung ohne dauernden Schaden überstanden wird; die Tiere sind zunächst für mehrere Tage wie tot, dann aber tritt Erholung ein. An Warmblütern war keine rechte Wirkung bemerkbar. Die gleiche Wirkung wie das Öl

---

[1]) Hoffmeister, W. Über die Wirkung der Herbae Thujae occidental. und der Herbae Juniperi Sabinae. Eine von der med. Fakultät zu Göttingen gekrönte Preisschrift. Göttingen 1889.

[2]) Kobert: Ber. der deutschen pharm. Gesellschaft. 12. Jahrg. 1902. Heft 2, mitgeteilt v. P. Siedler.

hat das Tanaceton auf Frösche und Meerschweinchen. Auch hier wurde von Meerschweinchen ein ganzer Kubikzentimeter subkutan vertragen, ohne Allgemeinerscheinungen auszulösen. Kobert war dies Ergebnis sehr auffällend, da er die Erwartung gehegt, dass das Tanaceton sehr stark krampferregende Wirkung haben würde. Die Wirkung des Alkaloides „Tanaceton Riedel" wurde sowohl an Kalt- als auch an Warmblütern als eine sehr schwache festgestellt, ohne schwere Veränderungen des Magendarmkanals zu machen und dürfte wohl kaum eine therapeutische Verwendung finden.

In einer jüngst von Lalou[1]) verfassten Arbeit heisst es betreffs des Absinthöls: Symptome der Vergiftung sind Störungen der Intelligenz, Aufregungszustände, Anfälle gefolgt von Koma, Halluzinationen und endlich ein mehr oder weniger lang dauernder Zustand der Betäubung und Niedergeschlagenheit. Betreffs des Rainfarnöles heisst es: Das Bild der Vergiftung ist nahezu das gleiche wie beim Absinth. Die Anfälle haben die gleiche Zeitdauer, folgen in gleichen Zwischenräumen aufeinander, nur ist die Zahl im allgemeinen beschränkter. Tanacetum ruft bei Mäusen und Meerschweinchen Konvulsionen hervor, selbst tödliche, und zwar bei Dosen, die geringer sind als die des Absinths. Das Gleiche zeigt sich beim Kaninchen, dem Lapin, nur mit dem Unterschied, dass hier wohl eine Reihe von krampfhaften Erschütterungen, aber keine Anfälle wie bei den anderen Tieren beobachtet wurden. Ausser seiner tetanischen Natur nimmt die „essence de tanaisie" einen Ehrenplatz ein unter den Krampfgiften.

Was das weitere Schicksal dieser ätherischen Öle im Organismus anlangt, so berichtet schon Bohm[2]) vom äthe-

[1]) Dr. Lalou: Contribution à l'étude de l'essence d'Absinthe et de quelques autres essences. Paris 1903.

[2]) l. c.

rischen Absinthöl, dass es zum Teil in unverändertem Zustand durch die Lungen ausgeschieden, zum grösseren Teil aber durch die Nieren in einen verharzten Zustand übergeführt im Harn erscheint, der, wie schon Kromayer[1]) gefunden hatte, die gleichen Reaktionen gibt, wie das Absinthiin, nämlich starke Reduktion einer ammoniakalischen Silber- sowie der Knappschen Quecksilberlösung, Reduktion der Fehlingschen Lösung. Bei der Untersuchung im Polarisationsapparat ergab sich eine Ablenkung des Lichtstrahls nach rechts nicht. Hoffmeister[2]) fand ebenfalls einen Teil durch die Lungen ausgeschieden, deutlich wahrnehmbar aus dem Geruch der Exspirationsluft, doch glaubt er den Schluss für berechtigt, dass gemäss der Analogie des Thujols zum Kampfer ähnliche Vorgänge obwalten, wie Schmiedeberg und Meyer[3]) für den Kampfer fanden, dessen Umwandlungsprodukte ebenfalls im Harn wiedergefunden wurden. Hoffmeister musste aber aus Mangel an Zeit die Versuche unterbrechen, die Vermutung konnte erst später durch andere Forscher aus zahlreichen, sich über längere Zeit erstreckenden Experimenten zur Gewissheit erhoben werden.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die durch Vergiftungen mit Thujol hervorgerufen werden, stimmen vollständig überein mit dem Befunde, der im Sektionsprotokolle des oben erwähnten Vergiftungsfalles des Mädchens erhoben wurde: Gastroenteritis und Peritonitis, starke Füllung der Bauchgefässe.

Köhne[4]) fand im Magen, namentlich entlang der grossen Curvatur zahlreiche grössere und kleinere Blutextravasate in der Schleimhaut, z. T. mit vollständigem Epithel-

[1]) Archiv d. Pharm. Bd. 158. H. 2. S. 129.

[2]) l. c.

[3]) Archiv für experiment. Patholog. u. Pharmakolog. Bd. 17. 1883. S. 372.

[4]) l. c.

verlust, einzelne bis 10 Pfennigstück gross, die meisten jedoch von Stecknadelkopfgrösse und noch kleiner. In Leber, Lungen, Milz und namentlich in den Nieren wurden keine krankhaften Veränderungen beobachtet. Die Nieren waren stets vollständig glatt, die Kapsel leicht abstreifbar, ohne abnorme Zeichnung. Nephritis nicht nachweisbar. Im Harn zuweilen Eiweiss, im anderen Falle wiederum kein Eiweiss vorhanden; in einem Falle wurden eine Menge roter Blutkörperchen gefunden.

Die muskellähmende Eigenschaft des Muskatblütöls studierte bereits Kobert[1]) am Tiegel'schen Apparate in seiner Arbeit „Über den Einfluss verschiedener pharmakolog. Agentien auf die Muskelsubstanz."

Durch eine äusserst mühevolle Versuchsreihe stellte Hildebrandt[2]) folgendes fest: „Sämtliche der Kampferreihe angehörenden Substanzen, d. h. Thujon, Fenchon, Menthon, Pulegon, Sabinol u. a. zeigen am Frosche die dem Kampfer zukommende Curarewirkung auf die peripheren Endigungen der motorischen Nerven und zwar zu einer Zeit, wo das Herz noch kräftig schlägt. Hingegen lassen sie die Erregbarkeit der Skelettmuskulatur nahezu intakt." Allgemeine Krämpfe beim Warmblüter von der für den Kampfer typischen Art hat Hildebrandt nur beim Thujon beobachtet, und zwar genügen beim Thujon bereits erheblich kleinere Dosen als von gemeinem Kampfer. Bei Versuchen an Fröschen sah er anfänglich Erregung der Tiere (Unruhe, Umherspringen); bald jedoch werden die Bewegungen träge und es entwickelt sich ein völliger Lähmungsstillstand. **Konvulsionen treten nicht ein.** Fibrilläres Muskelzucken, wie es von Harnack und Witkowski[3]) beobachtet wurde, war nur bei Thujon andeutungsweise vorhanden. Durch Versuche am Herzen stellte Hildebrandt ferner fest, dass Thujon eine dem

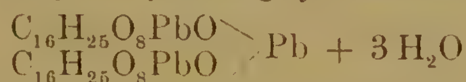
[1]) Archiv f. exp. Path. und Pharmakolog. Bd. 15. 1882, pag. 49.
[2]) Archiv f. exp. Path. und Pharmakolog. Bd. 48. 1902, pag. 451.
[3]) Archiv f. exp. Path. und Pharmakolog. Bd. 5. 1876, pag. 427.

Kampfer ähnliche, anregende Wirkung auf das Herz hat und zwar gehört es zu der Gruppe der Kampferreihe, die den Herzmuskel direkt erregen. Thujon macht ferner erhebliche Blutdrucksteigerung, selbst bei curarisierten Tieren, Fenchon dagegen nicht, im Gegenteil ist hier ein beständiges Sinken des Blutdrucks zu beachten. Thujon zeigt bereits in einer Menge von 2 ccm p. d. eine akute Wirkung auf das Nervensystem, die unter heftigen Krampferscheinungen zum Tode führt.

Das Schicksal einer Reihe von Terpenen sowie von Kampferisomeren im Tierkörper verfolgte Hildebrandt in Gemeinschaft mit Fromm[1]). Sie zeigten durch sehr exakte Versuche, dass der Tierkörper die cyklischen Terpene und Kampfer durch Oxydation oder Hydratation in Monohydroxylderivate verwandelt, je nachdem das gereichte Produkt bereits eine Hydroxylgruppe enthält oder nicht.

Hildebrandt[2]) stellte ferner durch abwechselndes Fällen des Harns mit neutralem und basischem Bleiacetat, die Bleisalze der gepaarten Glykoronsäuren dar und gab ihnen folgende Formel:

Basisch thujonhydratglykoronsaures Blei:



$$\begin{matrix} C_{16}H_{25}O_8PbO \\ C_{16}H_{25}O_8PbO \end{matrix}\!\!>\! Pb + 3\,H_2O$$

entsprechend der Zusammensetzung des basischen Bleiacetats:



$$\begin{matrix} CH_3COOH\ PbO \\ CH_3COOH\ PbO \end{matrix}\!\!>\! Pb$$

Lalou sagt in der oben zitierten Arbeit über das Thujon folgendes: Die gleichen Versuche wurden mit Thujon wiederholt. Die Resultate sind absolut identisch mit den durch das äther. Absinthöl erhaltenen. In beiden Fällen

---

[1]) Hoppe-Seylers Zeitschrift f. physiolog. Chemie Bd. 33. 1901. S. 579. Bd. 34. 1901. S. 386. Bd. 36. 1902. S. 453.

[2]) l. c.

ähneln sich die Zustände der Agitation, der Niedergeschlagenheit und der Betäubung, kurz das Bild der Thujon-Intoxikation ist absolut das gleiche, wie das der Absinthvergiftung und es ist daher die Berechtigung vorhanden, dass die toxische Wirkung des äther. Absinthöls lediglich dem Gehalt an Thujon zuzuschreiben ist. Nach einigen Tagen tritt bei der Thujonvergiftung Eiweiss und Blut im Harn auf.

Pathologisch-anatomische Veränderungen, die das Thujon im Verlaufe einer chronischen Vergiftung in den einzelnen Organen, namentlich in Leber, Milz und Nieren hervorruft, wurden bisher nicht beobachtet und näher untersucht; ebenso stand in bezug auf die Veränderungen, die das Myristicin und Iso-Myristicin in den betreffenden Organen hervorrufen, bisher nichts sicheres fest; auch haben beide Substanzen bisher eine experimentell-pharmakolog. Prüfung nicht erfahren.

Zweiter Teil.

Eigene Versuche über das Thujon und einige verwandte Substanzen.

A. Verhalten des Thujons und Fenchons zu einigen chemischen Reagentien.

1) Zu Farbstoffen.

a. Verhalten zu Cyanin.

0,1 g Cyanin werden mit 5,0 ccm Thujon im Probierglas übergossen. Die Lösung geht leicht und schnell von statten, ist ursprünglich violett, nimmt aber bald einen mehr rein bläulichen Farbenton an, dem Berlinerblau vergleichbar. Am nächsten Tage ist die Farbe in Grün übergesprungen; der intensiv grüne Farbenton wird dunkler und dunkler, schmutzig grün, gelb-grün, der Galle im Aussehen ähnlich, dann mehr bräunlich, braunrot, um endlich hellrot zu werden, wie eine frische Blutlösung, und so unverändert lange Zeit fortzubestehen. Spektroskopisch

ist in der frisch hergestellten Lösung ein Absorptionsstreifen im Rot sichtbar; als die Lösung das Endstadium, die rote Farbe, erreicht hat, ist hier im Rot der Absorptionsstreifen völlig verschwunden, dafür aber ein Absorptionsband von der Hälfte des Grün ab sichtbar.

Beim Fenchon findet eine vollständige Lösung bei der gleichen Konzentration nicht statt. Die Farbe bleibt längere Zeit noch violett, ist erst in den nächsten Tagen berlinerblauartig und bleibt auch weiter unverändert. Spektrum ebenfalls unverändert.

b. Verhalten zu Chlorophyll.

Es wird eine Lösung von technisch. Chlorophyll 0,1 : 5,0 Thujon gemacht. Lösung erfolgt leicht; die schön grüne Farbe des Chlorophylls wird allmählich dunkler, schmutzig-grün, gelbgrün wie Galle, um endlich hellgelb zu werden, wie frisch gelassener Harn. Das Spektrum weist einen Streifen im Rot auf, der, ohne dass verdünnt zu werden braucht, sichtbar ist.

Die gleiche Lösung mit Fenchon dargestellt, zeigt keinen Farbenwechsel, es bleibt die ursprüngliche, schön grüne Farbe des Chlorophylls unverändert bestehen. Im Spektrum ein Streifen im Rot, doch so intensiv, dass mit Fenchon weiter verdünnt werden muss, um deutlich wahrgenommen werden zu können.

c. Verhalten zu Fettponceau.

Hier ist bei beiden, Thujon und Fenchon, was Löslichkeit und Einfluss auf Farbenänderung anbetrifft, kein Unterschied zu konstatieren, ebenso im Verhalten zu Alcanna nicht.

d. Verhalten zu 5%iger Abkochung von Lign. Campechian.

Zu 20,0 ccm dieser 5% schwach sauer reagierenden Abkochung werden 2 Tropfen Thujon geträufelt und ebenso zu einer anderen 2 Tropfen Fenchon. Beim Thujon tritt spontan rasches Abblassen ein, so dass vom Spektrum das Grün durchgelassen wird, während bei ebenso dicker Schicht unter Fenchonzusatz das Grün völlig absorbiert wird und kein Unterschied vom normalen Dekokt wahrnehmbar ist.

e. Verhalten zu indigschwefelsaurem Natrium.

Eine Spur indigschwefelsaures Natrium wird in Wasser gelöst, dass eben eine deutlich kornblumenblaue Färbung entsteht. Zu 20,0 ccm dieser Lösung wird 1 Tropfen Thujon getropft; binnen wenigen Minuten tritt vollkommene Entfärbung ein, die durch Schütteln mit Luft nicht rückgängig gemacht werden kann. Das gleiche Verhalten zeigt Terpentinöl, aber gar keine Wirkung ruft Fenchon hervor. Letzteres vermag auch nicht, längere Zeit durch die Hitze des siedenden Wasserbades unterstützt, einen Einfluss auf die Färbung der Lösung herbeizuführen.

Ergebnis: *Die Reaktionen, unter a, b und c angeführt, dürften sich erklären lassen durch die oxydierenden oder genauer*

sauerstoffübertragenden Eigenschaften des Thujons, die es mit dem Terpentinöl teilt, nur mit dem Unterschied, dass beim Terpentinöl die oxydierende Wirkung noch intensiver ist, insofern als vom Thujon zwar Chlorophyll und Cyanin ihrer ursprünglichen Farbe beraubt werden (bei beiden geht der Farbenton vom Grünen ins Gelbe, resp. vom Blauen ins Rote über) und das indigschwefelsaure Natrium gleichfalls entfärbt wird, Terpentinöl aber bei allen dreien vollkommne Entfärbung hervorruft, während Fenchon ohne jeden Einfluss ist. Dies Verhalten könnte zur Unterscheidung dieser Substanzen, namentlich des Thujon und Fenchon dienen. Dass die entfärbende Wirkung wirklich eine oxydierende und nicht etwa eine reduzierende ist, wird weiter unten bei den Blutversuchen dargetan werden.

2) Verhalten zu alkoholischer Guajakonsäure.

Wird zu einem Gemisch aus frisch dargestellter 0,4 % alkoholischer Guajakonsäurelösung und einer 1 % Blutlösung aa 1,0 ccm im Probierglas 1 Tropfen Thujon getropft, so tritt an der Berührungsstelle von Guajakonsäure und Blut ein deutlicher blauvioletter Ring auf, eine Erscheinung für die oxydative Wirkung des Thujons. Beim Schütteln der Mischung nimmt die ganze Flüssigkeit die bekannte Farbe des Berlinerblaus an. Diese Farbe geht jedoch unter dem Einfluss des direkten Sonnenlichts schnell zugrunde und das Gemisch wird nahezu farblos.

Mit Fenchon in der gleichen Weise angestellt, zeigt sich keine Spur von Blaufärbung, selbst nicht auf Zusatz von 2—5 Tropfen und nach längerem Stehen.

3) Verhalten gegen Aloin in wässriger Lösung.

Aus dem Verhalten von Thujon und Fenchon gegen Guajakonsäure-Lösung war der Gedanke naheliegend, dass beide Substanzen dem Aloin gegenüber ähnliche Unterschiede zeigen würden. Die Versuche wurden in der gleichen Weise angestellt. In der Tat, es zeigte sich auch hier ein deutlicher Unterschied. Während beim Thujon spontan deutliche und intensive kirschrote Färbung auftrat, blieb sie beim Fenchon gänzlich aus.

Ergebnis: *Zum Blutnachweis mittels Guajakonsäure oder Aloin kann also statt des althergebrachten Terpentinöls auch sehr wohl Thujon verwendet werden, dagegen nicht Fenchon.*

4) Verhalten gegen einige Jodverbindungen.

a) Verhalten zu Jodkalium.

Zu 20,0 ccm eines Gemisches aus gleichen Teilen 1% Jodkaliumlösung und Chlorzinkstärkekleister im Probierglas wird 1 Tropfen Thujon getropft. Sofort tritt intensive Bläuung ein, das Gemisch wird schliesslich tiefschwarz unter Abscheidung schwarzer Flocken. Ferner wurde noch das Verhalten einiger verwandter Substanzen gegen Jodkalium in der gleichen Weise geprüft, aus dem sich im Laufe der Untersuchung in bezug auf Intensität und Schnelligkeit der eintretenden Reaktion, folgende Skala aufstellen liess: Thujon, Limonen, Terpinen und Phellandren. Am stärksten wirkte das Thujon, am schwächsten das Phellandren, bei allen aber trat noch deutliche Bläuung des Gemisches ein. Beim Fenchon und Pulegon, dem wirksamen Bestandteil des Poleiöls, blieb aber jede Wirkung aus, die Mischung blieb vollkommen klar, keine Spur von Blaufärbung wird bemerkbar. Interessant war es nun noch festzustellen, bis zu welchem Grade der Verdünnung die Wirkung des Thujons noch zustande kommt. Es wurde deshalb zunächst zu 1 l einer 0,5% Jodkaliumlösung unter Zusatz von 10 ccm 0,1% Stärkelösung 1 Tropfen entsprechend 0,05 g reines Thujon getropft. Nach Verlauf von 1 Minute tritt schon deutliche Blaufärbung auf, die allmählich immer dunkler wird, oben beginnt und sich allmählich durch die ganze Flüssigkeit erstreckt. Um nun noch kleinere Mengen abmessen zu können, wird das Thujon verdünnt mit Alkohol im Verhältnis 1,0 : 10,0 Alkohol absolut. Dabei ergab sich, dass bei 0,1 Tropfen Thujon auf 1 l der 0,5% Jodkaliumlösung jede Einwirkung ausbleibt, selbst nach längerem Stehen, während 0,1 Tropfen auf 800 ccm noch deutliche Blaufärbung innerhalb einer Stunde hervorruft, d. h. also 0,005 : 800 = 1,0 : 160000.

Ergebnis: *Das Thujon wirkt noch bei 160000facher Verdünnung jodabspaltend auf Jodkalium.*

Auch ohne Zusatz von Stärkekleister ist diese Wirkung des Thujons deutlich wahrnehmbar. Fügt man zu 20,0 ccm einer 1% Jodkaliumlösung 1 Tropfen Thujon, so tritt augenblicklich Gelbfärbung unter Abscheidung von Jod ein, bis schliesslich unter weiterem Zusatz von Thujon, das nun in dicker Schicht auf der unteren farblosen Lösung schwimmt, sämtliches Jod abgeschieden ist, von Thujon aufgenommen wird und ihm eine dunkelbraune Farbe gibt.

b) Verhalten zu Jodoform.

Man kann das gleiche Verhalten des Thujons, d. h. die Jodabspaltung auch am Jodoform studieren. Thujon einer 1% Suspension von Jodoform zu Stärkekleister gefügt, wirkt unter Abspaltung das Jod auf das Jodoform ein. Der Stärkekleister wird auch hier deutlich gebläut, wenn auch die Einwirkung des Thujon etwas längere Zeit erfordert.

c) Verhalten zu Jodsäure.

Im Verhalten gegen Jodsäure zeigten Thujon, Terpentinöl und Fenchon alle drei das gleiche Verhalten; sie bringen keine Veränderung hervor, wie ich dies auch nicht anders erwartet hatte, denn Jodsäure wird durch oxydierende Einflüsse nicht verändert.

Ergebnis *Mit grösseren Mengen Thujon lässt sich direkt das Jod wie aus Jodkalium so auch aus Jodoform abspalten, sowie das freigewordene Halogen ausschütteln. Beim arzneilichen Gebrauch von Thujon wäre also Jodkalium zu meiden. Fenchon hat diese Wirkung nicht. Auf Jodsäure wirkt Thujon nicht jodabspaltend. Dadurch wird bewiesen, dass die Wirkung keine reduzierende, sondern eine oxydierende ist.*

d) Verhalten zu Trichloressigsäure.

Erhitzt man Thujon, 1 Tropfen auf 1,0 ccm 90%iger Lösung von Trichloressigsäure in konz. Salzsäure, so tritt eine intensive dunkelbraune Färbung ein, die bei Verdünnung mit absolutem Alkohol eine schon deutliche Fluoreszenz aufweist, spektroskopisch mit einem breiten Streifen im Rot und Gelb. an der Übergangsstelle zum Grün.

Ergebnis: *Das Verhalten des Thujons zu dem Gemisch von Trichloressigsäure und Salzsäure kann zum Nachweis und zur Identifizierung des Thujons mit benutzt werden.*

B. Verhalten des Thujons zu Eiweisslösungen.

1) Zu künstlichen Eiweisslösungen.

Von den künstlich hergestellten im Handel vorkommenden Eiweisspräparaten: „Eucasin“, „Plasmon“ und „Sanose“ werden je 5,0 g mit 100,0 g destilliertem Wasser zu einem Brei in der Reibschale angerieben, kurze Zeit auf das kochende Wasserbad gesetzt und dann vom Ungelöst-Gebliebenen abfiltriert. Zu der leicht opaleszierenden, reichlich Eiweiss enthaltenden Flüssigkeit werden zu je 20,0 ccm im Probierrohr 2 Tropfen Thujon getropft und einigemal leicht umgeschüttelt. Nach wenigen Minuten sieht man in allen Röhren feinflockige Gerinnung auftreten, die sich später zu langen Fäden und Gerinnseln zusammenballen. Sämtliche Kontrollröhren ohne Zusatz von Thujon waren unverändert geblieben.

2) Zu künstlicher Hühnereiweisslösung.

Das Weisse mehrerer frischer Hühnereier wird mit einem Quirl zu Schaum geschlagen, zwecks vollständiger Zerstörung der Häute resp.

Chalazen mit feinen Glasperlen in einer geräumigen Flasche kräftig durchgeschüttelt. Nachdem der Schaum wieder zusammengeflossen, wird mit Wasser zu gleichen Teilen verdünnt und dann durch ein feines Tuch geseiht. Zu 20,0 ccm der so resultierenden Eiweisslösung werden 2 Tropfen Thujon getröpfelt, zuweilen umgeschüttelt und dann zunächst beiseite gestellt. Nach kurzer Zeit beobachtet man das Auftreten feinflockiger Gerinnsel, die sich zu grösseren Klumpen zusammenballen und sich nach der Oberfläche als dicker weisslicher Ring absetzen. Die Kontrollgläser blieben stets ohne sichtbare Veränderung.

3) Zu gelöstem Zelleneiweiss.

Um die Wirkung auf gelöstes Zelleneiweiss zu prüfen, werden die geschabten Zellenmassen der Leber, Nieren und Gehirn mit 11 °/₀ Kochsalzlösung gehörig im Porzellanmörser verrieben und dann filtriert. Es resultierte auf diese Weise eine leicht opaleszierende, sehr eiweisshaltige Flüssigkeit, zu der ebenfalls 2 Tropfen Thujon gesetzt wurden.

Nach etwa 10 Minuten setzte sich ein deutlicher Bodensatz ab, das Eiweiss war teilweise feinflockig geronnen. In den Kontrollproben keine Veränderungen zu bemerken.

Ergebnis. *Aus dem Angeführten geht zur Genüge hervor, dass Thujon auf Eiweisslösungen, sowohl künstlich hergestellte als auch natürliche, eiweissfällend wirkt, dass es Organzellen schwer schädigt, ja dass es die Lösung der Organzellensubstanz, d. h. der Leber, Nieren etc. noch chemisch in erheblichem Grade alteriert.*

C. Wirkung des Thujons und Fenchons auf das Blut und seine Bestandteile beim Warmblüter.

1) Auf Blutserum.

Um eine von Stromata freie Blutlösung zu erhalten, wird zunächst 1 l einer 1 °/₀ **Hunde**blutlösung in destilliertem Wasser dargestellt, kurze Zeit ein kräftiger Kohlensäurestrom hindurchgeleitet, der das Absitzen durch schnelleres Venöswerden begünstigt, und dann von den zu Boden gesunkenen Stromata abfiltriert. Auf diese Weise erhält man leicht eine vollkommen klare stromatafreie Blutlösung. Zu 20,0 ccm dieser Lösung werden wiederum 2 Tropfen Thujon geträufelt. Kontrollglas daneben aufgestellt. Nach etwa 5 Minuten langem Stehen und einigem Schütteln zeigen sich feinflockige Gerinnsel in dem vergifteten Blut, während im Kontrollglas unter gleicher Behandlung ohne Zusatz von Thujon die Lösung unverändert bleibt. Das gelöste Serumeiweiss ist teilweise ausgefällt.

Punktionsflüssigkeit vom Menschen, durch Hydrobilirubin leicht grün gefärbt, gewonnen von einem an Ascites leidenden Patienten mit Lebercirrhose. Zu 20,0 ccm dieser Flüssigkeiten werden 2 Tropfen Thujon getropft und einigemal leicht umgeschüttelt. Nach einiger Zeit beginnt schon eine leichte Trübung durch die ganze Flüssigkeit hindurch sichtbar zu werden. Bald treten gröbere Flocken auf, wie sie bei der Fibringerinnung beobachtet zu werden pflegen.

2. Auf Blutkörperchenlösung.

Zu 20,0 ccm einer 1 % **Hundeblut**lösung in destilliertem Wasser werden 2 Tropfen Thujon gesetzt, einigemal geschüttelt und dann bei Seite gestellt. Ein Kontrollglas ohne Thujonzusatz wird ebenso aufgestellt. Fast momentan treten in der Lösung mit Thujon, die ursprünglich völlig klar war, Flocken auf, die wie Fibrin aussehen. Nach 15 Minuten ist ferner die rote Farbe völlig verschwunden und hat einer hellbraunen Platz gemacht.

Zu 20,0 ccm einer 10 % Blutlösung werden ebenfalls 2 Tropfen Thujon geträufelt. Nach 30 Minuten langem Stehen ist die Blutlösung teilweise in Methämoglobin umgewandelt, wobei sie sich, makroskopisch deutlich erkennbar, sepiabraun färbt und spektroskopisch deutlich den Methämoglobinstreifen im Rot aufweist. Ferner ist Gerinnselbildung aufgetreten.

Interessant war es noch zu erfahren, wie sich Fenchon der Blutlösung gegenüber verhält. Zu diesem Zwecke wurde in der gleichen Weise verfahren und zu 20,0 ccm einer 1 % und einer 10 % Blutlösung je 2 Tropfen Fenchon hinzugefügt. Wie nach dem Verhalten gegen Guajakonsäure zu erwarten war, trat hier auch keine Spur einer Verfärbung der Blutlösung, selbst nicht nach längerem Stehen, ein. Spektroskopisch war das Oxyhämoglobin der normalen Blutlösung, aber keine Spur einer Methämoglobinbildung oder Verfärbung erkennbar. Alle Kontrollproben blieben unverändert und zeigten noch nach vielen Stunden nur Oxyhämoglobin mit seinem bekannten Spektrum. Auch Gerinnsel waren nicht wahrnehmbar.

Hämorrhagische Ascitesflüssigkeit eines **Menschen** mit Carcinom zeigte einen beträchtlichen rötlichen Bodensatz, bestehend aus roten Blutkörperchen. Nach Abgiessen der über dem Bodensatz stehenden Flüssigkeit wird mit destilliertem Wasser wieder aufgefüllt und so eine **Blutlösung** erhalten. Zu 20,0 ccm dieser Lösung werden ebenfalls 2 Tropfen Thujon gefügt, umgeschüttelt einigemal und beobachtet. Bald tritt auch hier deutliche Braunfärbung auf unter Abscheidung von Flocken. Spektroskopisch Methämoglobin nachweisbar.

Um zu eruieren, ob die Methämoglobinbildung durch Oxydation oder Reduktion zustande kommt, wurde eine Versuchsreihe angestellt, wobei

oxydatives Methämoglobin (durch Ferridcyankalium hergestellt) mit Thujon geschüttelt wurde. Da nun die braune Farbe zwar etwas abblasste, wenn auch nicht ganz farblos wurde, jedenfalls aber keine rote Farbe Platz griff, so möchte ich die Wirkung des Thujons als eine oxydative, aber nicht als reduzierende ansehen.

3. Auf Blutkörperchensuspension in physiologischer Kochsalzlösung.

a) Menschenblut: Ein anderer Teil des Bodensatzes von der obenerwähnten blutigtingierten carcinomatösen Punktionsflüssigkeit wird mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen (10,0 : 100,0). 20,0 ccm dieser 10 % Blutkörperchensuspension werden mit 2 Tropfen Thujon versetzt. Nach 10 Minuten hat sich unter Hämolyse der Inhalt des Probierglases sepiabraun verfärbt. Beim Filtrieren resultiert ein von zelligen Bestandteilen freies Filtrat, während beim Filtrieren der Kontrollproben die Blutkörperchen durch das Filter hindurchgehen. Es hat also Agglutination der Stromata stattgefunden.

b) Hundeblut: Von einer 1 % Blutkörperchensuspension in physiologischer Kochsalzlösung werden 5,0, 10,0, 15,0, 20,0 ccm in Probiergläser gefüllt und zu allen je 1 Tropfen Thujon aus einer Pipette hinzugeträufelt. Schon nach einer Viertelstunde ist bei 5,0 ccm Hämolyse und beginnende Braunfärbung makroskopisch sichtbar. Bei 10,0 ccm nach einer halben Stunde, bei 15,0 ccm nach 1 ¼ Stunden und bei 20,0 ccm nach 3 Stunden spektroskopisch deutlich Methämoglobinbildung nachweisbar. Ausserdem schwimmen hier und da kleine und grössere Fäserchen umher, ein Beweis dafür, dass wie oben so auch hier eine Agglutination stattgefunden hat.

c) Meerschweinchenblut: Auch hier ist in kurzen Zwischenräumen aufeinanderfolgend bei 5,0, 10,0, 15,0, 20,0 ccm makroskopisch, teilweise Lösung der Blutkörperchen, Braunfärbung der Suspension und spektroskopisch Methämoglobinbildung nachweisbar. Ferner Agglutination allmählich eintretend.

d) Rinderblut: Auch hier ist der Vorgang der gleiche.

e) Schweineblut: Auch hier ist das Ergebnis das gleiche, nur kommt die Einwirkung etwas langsamer zustande, wohl zu erklären durch den störenden grösseren Fettgehalt des Blutes im Verhältnis zu dem anderer Tiere.

f) Verhalten des Fenchons zu Blutkörperchensuspension in physiologischer Kochsalzlösung:

Werden die Versuche unter 3 a b c etc. in der gleichen Weise mit Fenchon angestellt, so zeigt sich ähnliches. Die Blutkörperchen sind aufgelöst und schwimmen zu flockigem Gerinnsel zusammengeballt in der Flüssigkeit umher, während jedoch die Farbe der Lösung unverändert er-

halten geblieben, keine Hämolyse und keine Methämoglobinbildung eingetreten ist. Hämolyse und Methämoglobinbildung sind eben zwei verschiedene Prozesse, die zufällig beim Thujon zusammentreffen beim Fenchon aber nicht.

Wenn man die lange Reihe der hämolytischen Gifte, die chemisch untersucht und genau bekannt sind, durchgeht, so kommt man zu der Erkenntnis, dass bei mehreren die hämolytische Wirkung mit der Fähigkeit, Lecithin zu lösen, in Zusammenhang steht. Für die Saponinsubstanzen hat Prof. Kobert[1]) dies ebenfalls dartun können; es lag daher der Gedanke nahe für Substanzen aus ätherischen Ölen, die hämolytisch wirken, diese Erklärung der Wirkungsweise heranzuziehen. Ich machte daher einschlägige Versuche.

4 Verhalten des Thujons und Fenchons zu Lecithin.

Zunächst löste ich trocknes Lecithin in Thujon. Die Lösung erfolgte in der Wärme prompt; das gleiche Verhalten zeigte Fenchon. In bezug auf die Lösungskraft, was Intensität anbetrifft, schien zwischen beiden kein Unterschied zu sein, wohl aber war die Farbe der Lösung beim Thujon dunkler (dunkelrot) als beim Fenchon (hellgelb).

In einer zweiten Versuchsreihe wurde das Lecithin aus wässriger alkalischer Lösung, die leichte Opalescenz aufwies, mit Thujon resp. Fenchon ausgeschüttelt. Da Lecithin ein gutes Emulgens ist, so erfolgte die Abscheidung des emulgierten Öles erst nach Zusatz einiger Tropfen Salzsäure, und beim Fenchon selbst dann noch schwer, denn es gelang hier erst nach weiterem Zusatz einiger Tropfen gesättigter Ammoniumsulfatlösung das Öl wieder abzuscheiden. Die abgeheberte Portion des Öles wurde auf dem Wasserbade verdunstet. Es hinterblieb eine dicke braune Masse, die alle Eigenschaften des Lecithin besass. Die mit ätherischem Öl ausgeschüttelte Lecithinlösung dagegen ergab nachher beim Kochen mit Mineralsäuren keine Abscheidung von Fettsäuren mehr, war also frei von Lecithin.

Ergebnis: *Daraus geht hervor, dass sowohl Thujon als auch Fenchon nicht nur das Lecithin zu lösen vermögen, sondern auch zur quantitativen Ausschüttelung desselben benutzt werden können. Es liegt daher nahe, anzunehmen, dass bei Zusatz dieser Stoffe zu Blut-Kochsalz-Mischung Thujon und Fenchon den Blutkörperchen das Lecithin entziehen und dadurch sie zerstören und auflösen. Das Resultat der Einwirkung des Thujons und Fenchons auf das Blut des Menschen und der Tiere ist also folgendes. Das Thujon wirkt*

[1]) Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen, Stuttgart 1904. S.48.

auf die Blutkörperchensuspension des Blutes verschiedener Tierspezies (Pflanzen- und Fleischfresser) und des Menschen in vierfacher Weise:

Erstens blutkörperchenlösend und zweitens auf das in Lösung gegangene Hämoglobin, wofern die Lösung arteriell ist, zerstörend unter Bildung von Methämoglobin bis zum vollständigen Verschwinden des für Blut charakteristischen Oxyhämoglobinspektrums. Die Hämolyse ist ebenfalls eine völlige. Die bei gewöhnlicher Hämolyse (durch Auslaugung) in ihrer Form meist erhaltenen Stromata werden — und dies kann als eine dritte Wirkung bezeichnet werden — unter Agglutination chemisch umgewandelt. Ebenso wird ein Teil des Blutserums zur flockigen Gerinnung gebracht. Dies kann als vierte Wirkung unseres Giftes auf das Blut bezeichnet werden.

D. Verhalten des Myristicins und Isomyristicins gegen einige chemische Reagentien und gegen Blut.

1. Gegen Trichloressigsäure in salzsaurer Lösung (90 %).

Beim Erhitzen von Myristicin sowie von Isomyristicin, je 1 Tropfen auf 1 ccm 90-prozentiger Trichloressigsäure in Salzsäure, tritt eine intensive Färbung ein, beim Myristicin rotviolett, beim Isomyristicin mehr blauviolett, während z. B. Apiol diese Reaktion nicht gibt. Spektroskopisch nichts Besonderes. Diese Färbungen treten noch deutlich ein bei zehnfacher Verdünnung mit Alkohol, d. h. $^1/_{10}$ Tropfen auf 1 ccm Reagens.

Das Thujon zeigt im Gegensatz hierzu eine intensiv dunkelbraune Färbung, die bei Verdünnung mit Alkohol noch deutliche Fluoreszenz aufweist spektroskopisch mit einem breiten Streifen im Rot und Gelb, an der Übergangsstelle zum Grün.

2. Gegen Jod und einige seiner Verbindungen.

Gegen Jodkalium verhalten sich alle drei Substanzen, d. h. Myristicin, Isomyristicin und Apiol, indifferent. Gegen 1 % wässerige Jodsäurelösung ist das Verhalten ein derartiges, dass Myristicin, sowie Isomyristicin sich allmählich mehr oder weniger gelb bis braun färben, zum Zeichen, dass von ihnen Jod abgespalten und aufgenommen worden ist, jedoch in so fester chemischer

Bindung, die beim Hinzufügen von Stärkekleister eine Blaufärbung nicht zulässt. Dies wird besonders dann deutlich, wenn man Jod in Substanz mit den ätherischen Ölen zusammenbringt, die reichlich hiervon lösen, und dann Stärkekleister zufügt. Ist genügend ätherisches Öl vorhanden gewesen, um alles Jod zu binden, so bleibt auch hier die Blaufärbung der wässrigen Lösung aus; im anderen Fall tritt wohl die Färbung ein, aber nur allmählich.

3. Wirkung auf das Blut der Säugetiere.

a) Auf Blutlösung.

Um die Wirkung auf das Blut des Warmblüters zu studieren, werden 1prozentige Lösungen des Blutes verschiedener Tierarten (Meerschweine, Katzen, Hunde) in destilliertem Wasser hergestellt. Mehrere Röhrchen, mit 20 ccm Blutlösung gefüllt, werden je mit 1, 2, 3 bis 5 Tropfen Myristicin, Isomyristicin und Apiol beschickt. Daneben stets die Kontrollproben aufgestellt. Bei allen ist selbst nach 24- bis 48stündigem Stehen keine Veränderung eingetreten, insbesondere keine Gerinnselbildung resp. Ausfällung, noch ist Methämoglobinbildung, selbst nicht spektroskopisch, nachweisbar. Hier ist also ebenfalls ein frappanter Unterschied gegenüber dem Thujon.

b) Auf Blutkörperchensuspension.

Die gleichen Versuche werden mit Blutkörperchensuspension wiederholt. Bei den untersuchten Blutarten: Meerschwein, Katze, Kaninchen, zeigt sich neben einer ganz geringen hämolytischen Wirkung keine Agglutination und keine Gerinnselbildung. Beim Thujon tritt im Gegensatz dazu eine solche Gerinnselbildung stets ein, neben Übergang von Oxyhämoglobin in Methämoglobin.

E. Wirkung des Thujons auf isolierte Zellen.

1. Auf die Stromata der roten Blutkörperchen.

Schweineblut wird mit destilliertem Wasser versetzt, eine Zeitlang stehen gelassen und gewartet, bis sich am Boden des Gefässes ein weisser Niederschlag, bestehend aus den Stromata, abgesetzt hat. Nach Abgiessen der darüber stehenden Blutlösung werden die Stromata in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und 20,0 ccm der Mischung mit 1 Tropfen Thujon versetzt. Nach wenigen Minuten beobachtet man, dass sämtliche Stromata zu kleineren und grösseren Klumpen zusammengeballt und zu Boden gesunken sind.

2. Auf weisse Blutkörperchen.

Ein Harn, der reichen Bodensatz aufweist, der sich miskroskopisch aus Leukocyten bestehend erweist, wird zur Untersuchung verwendet. Der überstehende Harn wird abgegossen und der bleibende Bodensatz mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen. Eine Suspension dieser weissen Blutkörperchen, etwa 25,0 ccm wird in ein Probierglas getan und mit 1 Tropfen Thujon geschüttelt. Nach Verlauf von etwa 10 Minuten sind die Leukocyten zum grössten Teil zusammengeballt was auch mikroskopisch deutlich erkennbar ist.

3. Auf Gehirnzellen.

Hammelhirn wird geschabt, nachdem die Hirnhäute vom Gehirn durch Abziehen entfernt sind. Der resultierende Brei wird in einem Porzellanmörser leicht zerrieben und durch ein grobwandiges Tuch geseiht. Die kolierte Masse wird mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt, mehrmals zur Entfernung des etwa beigemengten Blutes öfters gewaschen durch Dekantieren, dann ebenfalls im Probierrohr mit 1 Tropfen Thujon versetzt. Nach Verlauf einer Viertelstunde ist deutliche Agglutination einzelner Zellen zu grösseren Ballen zu konstatieren.

4. Auf Leberzellen.

Die Leber eines Hundes, der durch Entbluten getötet ist, wird durch Schaben von Gefässen, Bindegewebssträngen und der Glissonschen Kapsel befreit und darauf fein zerrieben. Die feinzerriebene Masse wird durch ein Tuch geseiht und ebenfalls mit Kochsalzlösung verdünnt. Nach Zusatz eines Tropfens Thujon erweisen sich die einzelnen Massen schon makroskopisch zu grösseren Klumpen zusammengeballt; mikroskopisch liegen die Leberzellen-kolonieartig zusammen, untereinander verkittet durch strukturlose, zugrunde gegangene Zellen. In der Kontrollprobe sind die einzelnen Leberzellen deutlich als solche erkennbar und zeigen keine Spur einer stattgefundenen Veränderung.

5. Auf Nierenzellen.

Eine frische Hammelniere wurde nach Entfernung der Kapsel geschabt und in der gleichen Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Im Probierglas zu etwa 25,0 ccm 1 Tropfen Thujon gesetzt, erwiesen sich die in der Kontrollprobe isoliert gebliebenen Zellen hier deutlich agglutiniert, was mikroskopisch festgesetzt wird.

Ergebnis: *Sämtliche geprüfte isolierte Zellen, d. h. Stromata der roten Blutkörperchen, Leukocyten, Gehirn-, Leber- und*

Nierenzellen werden also vom Thujon unter Alteration der Form agglutiniert.

F. Wirkung des Thujons auf das isolierte überlebende Froschherz.

Die Versuche werden am Williamsschen Apparate ausgeführt, der stets mit 50,0 ccm Ringerscher Lösung ohne Blutzusatz gefüllt ist. Das Thujon wird kubikzentimeterweise in Emulsionsform der Ringerschen Flüssigkeit zugesetzt, so dass stets genau der Gehalt der jedesmaligen Lösung leicht berechnet werden kann. Die Zusammensetzung der Emulsion ist folgende: Ol. Olivar. 4,0, Thujon 2,0, Gummi arabic. albiss. pulv. 4,0, Aq. destillat. ad 30,0. Q = pro Minute ins Reservoir zurückgepumpte Flüssigkeitsmenge; P = Puls pro Min.

Kleiner Winterfrosch: Rana esculenta ♀

T.	Q.	P.	Bemerkungen:
11 h 7′	5,4	44	Pulsationen und Arbeitsleistung normal.
11 h 10′	5,5	45	
11 h 15′	5,5	44	
11 h 17′	—	—	Es wird nunmehr 1,0 ccm der Emulsion zugesetzt, d. h. also Konzentration **1,3 : 1000,0.** Fast momentaner Stillstand. Auf mechanische Reize, wie Massage erfolgen keine Kontraktionen. Das Herz ist noch immer reaktionslos, und bleibt auch so nach Eintauchen in eine Atropinlösung. Dann wird 1 Tropfen einer 10 % Helleboreinlösung hinzugesetzt: augenblicklich erfolgen einige neue Kontraktionen.

Ergebnis: *Das Thujon in Emulsionsform tötet bei einer Konzentration 1,3 : 1000,0 das Froschherz am Williamsschen Apparat spontan ab. Massage und Auswaschen mit Ringerlösung sind ohne jeden Einfluss, während Helleborein von neuem Kontraktionen auslöst.*

Es wird weiter in der Konzentration heruntergegangen (0,66 : 1000,0).

Kleiner Winterfrosch: Rana esculenta ♀

T.	Q.	P.	Bemerkungen:
5h 47′	3,5	32	Pulsationen und Arbeitsleistung normal.
5h 49′	3,5	34	
5h 51′	3,5	35	
5h 54′	3,5	35	
6h 0′	3,25	34	
6h 7′	—	—	Es werden 0,5 ccm der Thujon-Emulsion zugesetzt, d. h. also Konzentration: 0,66 ; 1000,0. Ebenfalls momentaner Stillstand. Auswaschen mit Ringer und Massage auch ohne Erfolg.

Ergebnis: *Thujon bewirkt in einer Konzentration von 0,66 : 1000,0 ebenfalls noch momentanen Stillstand. Nach 10′ langer Dauer ist das Auswaschen mit Normal-Ringer sowie leichte Massage ohne jeden Erfolg. Die Schlagfolge stellt sich nicht wieder her. Das Herz ist abgetötet.*

Grosser Sommerfrosch: Rana esculenta ♂

Die Konzentration der Flüssigkeit wird noch weiter herabgesetzt (0,26 : 1000,0).

T.	Q.	P.	Bemerkungen:
10h 58′	1,5	35,0	Pulsationen und Arbeitsleistung unverändert.
10h 60′	1,5	35,0	
11h 1′	2,0	34,0	Bei der Präparation des Herzens ist die Kanüle leicht in die Herzwandung, nahe der Spitze des Ventrikels, eingedrungen, zieht sich aber bald wieder zurück.
11h 4′	0,5	8	Es werden 0,2 ccm der Thujonemulsion zu 50,0 ccm Ringerlösung hinzugefügt, d. h. Konzentration der Giftlösung: 0,26 : 1000,0.

Ergebnis: *Nach 8 Pulsationen plötzlich absoluter Herzstillstand in Diastole. Darauf werden 10 Minuten abgewartet; es tritt keine Veränderung ein. Umschalten der Flüssigkeit, Durchspülung des Herzens mit Normal-Ringer sowie leichte Massage sind ohne Erfolg. Deshalb wird ein Tropfen einer 10prozentigen Helle-*

boreinlösung zugetropft. Nach mehrfachem Auspressen des Inhalts treten wieder Kontraktionen auf; das Herz erholt sich und schlägt noch einige Zeit mit leicht herabgesetzter Energie fort.

Die ursprüngliche Emulsion wird auf das 10fache verdünnt und der Versuch in der gleichen Weise wiederholt unter Zusatz von 1,0 ccm (0,13 : 1000,0).

Grosser Sommerfrosch: R. temporaria ♀

T.	Q.	P.	Bemerkungen:
12h 7′	4,25	40	Puls und Arbeitsleistung ohne Veränderung, normal.
12h 10′	4,0	40	
12h 12′	4,0	40	
12h 13′	3,0	23	Es wird 1,0 ccm der 10fach verdünnten Emulsion zugesetzt, d. h. das Herz wird mit einer Giftlösung durchströmt, deren Konzentration 0,13 : 1000,0 ist.
12h 15′	3,0	23	
12h 19′	2,5	25	
12h 21′	1,0	25	
12h 24′	1,5	12	
12h 26′	1,5	11	
12h 28′	1,5	11	
12h 31′	1,5	11	
12h 43′	1,5	11	
12h 50′	1,5	11	
1h 20′	1,0	10	
1h 22′	0,5	10	
1h 27′	0,5	10	
1h 30′	0,5	10	

Ergebnis: *Das anfangs normale Kontraktionen vollführende Herz geht nach Zusatz der Giftlösung allmählich aber stetig in seinen Pulsationen sowohl, als auch was seine Arbeitsleistung anbetrifft, zurück; das Herz schlägt zwar noch eine Zeitlang fort, stirbt endlich nach $3^1/_2$ Stunden vollständig ab und ist durch nichts wieder zu neuen Kontraktionen zu bringen, es ist tot.*

Der vorhergehende Versuch wird wiederholt mit einer Thujon-Emulsion folgender Zusammensetzung: Ol. Olivar. 4,0, Thujon 2,0, Gummi arab. pulv. 4,0, Aq. destill. ad 40,0, d. h. 1,0 : 20,0 im Verhältnis. Von dieser Emulsion wird 0,1 ccm auf 50,0 Normal-Ringerlösung zugesetzt, so dass die durchströmende Giftlösung eine Konzentration von 1,0 : 10000,0 aufweist.

Grosser Sommerfrosch ♂. R. esculenta.

T.	Q.	P.	Bemerkungen:
5h 30′	7,9	40	Pulsation und Arbeitsleistung normal.
5h 34′	7,9	47	
5h 36′	8,0	46	
5h 38′	8,1	46	
5h 40′	—	46	Jetzt wird 0,1 ccm der Thujonemulsion zugegeben auf 50,0 Ringer. Konzentration 1,0 : 10 000,0.
5h 42′	—	41	
5h 43′	—	39	
5h 45′	—	41	
5h 46′	8,5	21	Stadium der Vagusreizung.
5h 48′	8,5	20	
5h 50′	8,6	19	
5h 52′	8,5	19	
5h 54′	9,3	19	Nunmehr wird umgeschaltet und mit Normallösung durchströmt. Es gelingt nicht die Pulsverlangsamung zu beseitigen, im Gegenteil sie hält ferner an.
5h 56′	9,4	21	
5h 58′	9,5	21	
6h —′	9,5	21	
6h 2′	9,0	—	Nochmals Umschaltung, Durchströmung mit Giftlösung. Die Schläge werden zunächst dikrot.
6h 4′	8,1	35	
6h 5′	8,7	35	
6h 6′	8,5	34	Der Dikrotismus hat aufgehört, es beginnt scheinbar Vaguslähmung einzusetzen.
6h 8′	8,6	33	
6h 11′	8,2	34	
6h 13′	8,1	34	
6h 15′	7,5	34	
6h 16′	7,4	34	
6h 18′	—	33	
6h 20′	7,9	33	
6h 22′	7,8	33	

Ergebnis: *Anfangs Reizung des peripheren Hemmungsapparates des Vagus, daher Pulsverlangsamung, die aber später in Lähmung der Apparate umschlägt, während die Arbeitsleistung ziemlich normal bleibt auf der gleichen Höhe.*

Der Versuch wird nochmals unter den gleichen Bedingungen wiederholt.

Grosser Sommerfrosch ♀. R. esculenta (1,0 : 10 000,0).

T.	Q.	P.	Bemerkungen:
10h 20′	6,0	46	Normale Herztätigkeit.
10h 21′	6,0	48	
10h 22′	6,0	49	
10h 23′	6,0	49	
10h 26′	5,7	42	Zugesetzt 0,1 ccm der Thujonemulsion. Konzentration der durchströmenden Giftlösung 1,0 : 10 000,0.
10h 28′	5,6	40	
10h 30′	5,5	38	
10h 32′	5,2	37	
10h 34′	5,2	37	
10h 35′	5,0	36	
10h 38′	5,0	37	Es werden 3 Tropfen einer 1% Atropinlösung zugesetzt; Atropin jedoch ohne wesentlichen Einfluss.
10h 40′	5,0	36	
10h 42′	4,5	34	
10h 44′	4,8	35	
10h 47′	5,9	39	Durchspülen mit Normallösung.
10h 49′	6,0	38	
10h 51′	5,9	38	
10h 52′	5,6	35	Durchspülen mit der Giftlösung, die nunmehr Thujon (1,0 : 10 000,0) und ausserdem Atropin enthält.
10h 54′	5,4	36	
10h 56′	5,5	37	
10h 58′	4,7	36	
11h —′	4,6	38	
11h 2′	4,2	38	
11h 4′	5,7	40	Normallösung.
11h 6′	5,2	39	
11h 8′	5,2	39	
11h 10′	5,7	40	
11h 26′	4,3	40	Giftlösung, Thujon und Atropin.
11h 28′	4,3	40	
11h 30′	4,2	40	
11h 35′	—	38	

Ergebnis: *Selbst die Verdünnung der Giftlösung auf 0,1 : 1000,0 wirkt noch schädigend auf das Herz, die sich äussert*

in Pulsverlangsamung und später auch in Abschwächung der Herzkraft selbst (Muskellähmung). Setzt man in diesem Stadium Atropin zu, so gelingt es, die Pulsverlangsamung um etwas herabzudrücken, d. h. weniger intensiv zu machen, wodurch mir der Beweis erbracht zu sein scheint, dass es sich um zwei verschiedene Wirkungen des Thujons handelt, die eine besteht, wenn auch nur in geringem Grade, in einer Reizung des Hemmungsapparates, die andere in einer Lähmung der Muskelkraft, eine direkte Reizung des Giftes auf die Muskelsubstanz selbst. Um eine wirkliche Abtötung des Herzens bei einer Konzentration 1,0 : 10000,0 zu erzielen, bedarf es längerer Zeit der Einwirkung von seiten des Giftes.

Um den Beweis zu erbringen, dass vorgenannte Wirkungen lediglich dem Thujon zuzuschreiben sind, wurde der Versuch nochmals angestellt und zwar mit einer Ol. Olivar. Emulsion der gleichen Konzentration ohne Zusatz von Thujon. (1,0 : 20,0.)

Mittelgrosser Sommerfrosch ♀. R. esculenta.

T.	Q.	P.	Bemerkungen:
10h 35′	2,0	40	
10h 37′	2,5	42	
10h 38′	3,5	42	
10h 42′	3,0	44	Zusatz von 0,1 ccm der Ol. Olivar Emulsion. Konzentration 1,0 : 10 000,0.
10h 43′	4,0	44	
10h 46′	4,0	45	
11h 09′	3,9	45	
11h 11′	4,2	46	
11h 13′	3,0	43	
11h 15′	3,25	44	
11h 19′	3,0	45	
11h 25′	3,0	43	
11h 30′	3,1	42	
11h 45′	3,0	44	

Ergebnis: *Das Herz schlägt nach Zusatz der Emulsion aus Ol. Olivar. ohne Thujon zu der Ernährungsflüssigkeit ruhig fort, ohne Veränderungen in der Pulsation zu erfahren; es ist kein störender Einfluss bemerkbar. Das Herz wurde nicht abgetötet.*

Nach einstündiger Herztätigkeit wird der Versuch abgebrochen, der gezeigt, dass vorgenannte Wirkungen lediglich dem Thujon zukommen.

Gesamtergebnis der Wirkung des Thujons auf das überlebende Froschherz.

Auf das isolierte Froschherz wirkt das Thujon bei einer Konzentration 1,0 : 1000,0 Ringerscher Lösung fast augenblicklich abtötend. Atropin nachher zugesetzt war ohne Erfolg. Bei 10mal stärkerer Verdünnung 1,0 : 10000,0 war die Wirkung des Thujons eine doppelte zu nennen. Zuletzt wirkt es lähmend auf die Hemmungsapparate, da Atropin die Pulsverlangsamung aufhebt, wenn auch nur in geringem Grade. Schliesslich geht das Reizungsstadium in das der Lähmung über, die Herzaktion wird deshalb beschleunigt. Da wir oben gesehen haben, dass das Thujon auf alle möglichen isolierten Zellen schwer schädigend einwirkt, können wir uns nicht wundern, dass dies auch beim isolierten Herzen der Fall ist. Wenn wir aber später weiter unten sehen werden, dass beim ganzen Frosch trotzdem das Herz das ultimum moriens ist, so ist dies als ein Beweis anzusehen, dass eben die Zellen des Zentralnervensystems noch viel empfindlicher gegen Thujon sind als der Herzmuskel selbst.

G. Wirkung des Thujons und Myristicins auf ganze lebende Tiere.

1. Wirkung des Thujons auf Frösche.

Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass den Fröschen das Thujon in Emulsion, deren Konzentration bekannt war, in absteigenden Dosen in den Rückenlymphsack gespritzt wurde, nur in vereinzelten Fällen wurde das Gift den Fröschen mit der Atmungsluft gleichzeitig dadurch zugeführt, dass sie für kurze Zeit unter eine Glasglocke gesetzt wurden, deren Atmosphäre mit Thujon gesättigt war durch

Aufhängen eines mit Thujon durchtränkten Wattebausches an der Decke einer Glasglocke.

Versuch 1. Rana esculenta ♂ (Winterfrosch).

Ein mittelgrosser Frosch wird unter eine Glasglocke gesetzt, an deren Decke ein mit wenigen Tropfen Thujon getränkter Wattebausch aufgehängt ist. Schon nach wenigen Minuten liegt der Frosch wie tot da: jede willkürliche Bewegung hat aufgehört, der Frosch ist vollständig gelähmt. Nach Eröffnung des Thorax schlägt das Herz noch nahezu 24^h lang fort, um dann auch zu schlagen aufzuhören. Ein Stadium der Reizwirkung wurde bei diesem Versuch nicht beobachtet, nur ein Lähmungsstadium.

Versuch 2. Rana esculenta ♂ 42,0 g.

Ein eben eingefangener Sommerfrosch wird in der gleichen Weise für kurze Zeit unter eine Glasglocke gesetzt und beobachtet. Anfangs hüpft er lebhaft unter der Glocke umher, sitzt dann einen kurzen Augenblick still, um plötzlich in die Höhe zu schnellen, fällt auf den Rücken und bleibt so liegen, alle Extremitäten verharren in Krampfstellung, der Kopf ist nach dem Bauche zu gebeugt gehalten, der Rücken konvex gekrümmt. Dabei tritt gleich beim Einsetzen des ersten Krampfanfalles, etwa 40 Minuten seitdem sich der Frosch in der Thuja-Atmosphäre aufhält, ein deutlicher lauter Schrei auf, der typische sogenannte Pikrotoxinschrei, der jedesmal, wo sich die Krampfanfälle, gewöhnlich vier an der Zahl, einstellen, auftritt, allmählich schwächer und weniger deutlich vernehmbar. Diesem Stadium der Reizung folgt alsbald ein solches der Lähmung, beginnend damit, dass der Frosch die Augenlider schliesst, zunächst abwechselndes Öffnen und Schliessen, um sie dann für immer geschlossen zu halten. Der Kopf wird auf die Erde gebeugt gehalten, die mehr aufrechte Haltung geht in die horizontale über, der Frosch ist ganz in sich zusammengesunken.

Legt man den Frosch auf den Rücken, so bleibt er schliesslich, während er vorher sich leicht umzudrehen vermochte, ruhig so liegen, unverändert in seiner Lage. In diesem Stadium der Lähmung sind alle Reflexe vollkommen erloschen, während im Stadium der Reizung die Reflexerregbarkeit eine gesteigerte ist. Hat der Frosch bis zum Stadium der vollkommenen Lähmung darüber hinaus noch eine Zeitlang verweilt, so ist er tot; das Herz schlägt wohl noch stundenlang fort, um dann auch aufzuhören; der Frosch erholt sich nicht wieder. Nimmt man jedoch den Frosch, kurz nach dem Abklingen des Reizungsstadiums, wo eben die beginnende Lähmung sich zeigt, aus der Thujon-Atmosphäre heraus, so fängt er bald wieder an, die Augen aufzuschlagen, kriecht anfangs zwar noch beschwerlich umher, hüpft aber dann so lebhaft und leicht umher wie zuvor, als ob er nicht unter dem Einfluss des Thujons gestanden hätte.

Ergebnis: *Dieser Versuch zeigt, dass Thujon, auf dem Atmungswege dem Frosch zugeführt, heftige Reizerscheinungen, wie Krampfanfälle, hervorruft, die in den Zustand völliger Lähmung übergehen können, falls die Inhalation lange genug fortgesetzt wird, andernfalls folgt Erholung. Im Stadium der Reizung Reflexe erhöht, im Stadium der Lähmung herabgesetzt.*

Versuch 3. Rana esculenta ♀ 48,0 g.

Ein ebensolcher frisch eingefangener Sommerfrosch wird nochmals unter eine Glasglocke in Thujon-Atmosphäre gebracht, nachdem vorher dem Frosch das Rückenmark gleich hinter der Verbindungslinie der beiden Trommelfelle durch einen Querschnitt mit der Schere durchtrennt worden ist. Nach Verlauf von 15 Minuten treten ebenfalls Krämpfe auf, dem dann auch die Lähmung folgt; überhaupt ist das ganze Bild der Erscheinungen nicht verschieden von dem im vorigen Versuch, nur der Schrei fehlt.

Ergebnis: *Aus diesem Versuch folgt, dass auch das Rückenmark von der Reizung betroffen ist, ebenso wie es beim Kampfer der Fall ist.*

Zu den folgenden Injektionsversuchen an Fröschen wurde Thujon in Emulsionsform verwendet und zwar einmal die Emulsion A, und später, um einfache Rechnungen und gerade Zahlen zu ergeben, für die Einzeldosis die Emulsion B.

Emulsion A.

Ol. Olivar. alb.	4,0	Konzentration: 1,0 : 15,0.
Thujon	2,0	
Gummi arab. pulv.	4,0	
Aq. destillat. ad	30,0	

Emulsion B.

Ol. Olivar.	4,0	Konzentration: 1,0 : 20,0.
Thujon	2,0	
Gummi arab. pulv.	4,0	
Aq. destillat. ad	40,0	

Versuch 4. Rana esculenta ♀ 65,0 g.

Ein Winterfrosch, 65,0 g, erhält 1,0 ccm der Thujon-Emulsion A in den Rückenlymphsack injiziert. Der Frosch sitzt bald still da, mit dem

Kopf auf den Boden gesenkt, Augenlider geschlossen gehalten: auf mechanische Reize, wie Kneifen erfolgt keine Reaktion. Willkür- und Reflexbewegung fehlt; der Frosch ist scheinbar tot. Dieser Zustand hält 3 Stunden an, daher wird die Sektion angeschlossen. Die Mundhöhlenschleimhaut ist leicht hyperämisch, zeigt kleine Blutungen. Nach Eröffnung des Thorax sieht man das Herz noch schlagen. In diesem Lähmungsstadium, wo das Herz noch weiter schlägt, wird vorher festgestellt, dass die Muskulatur vom Rückenmark auf elektrische Reize noch erregbar ist. Die Querleitung ist unterbrochen, die Reflexe sind aufgehoben, die peripheren Nerven aber deutlich erregbar. Der Harn zeigt keine reduzierenden Eigenschaften, selbst beim starken Kochen findet eine Reduktion der Fehlingschen Lösung nicht statt.

Ergebnis: *Aus diesem Versuch geht hervor, dass das Thujon in einer Dose von 0,066 (pro Tier), d. h. 1,01 pro Kilo Frosch subkutan binnen 20 Minuten die Willkür- und die Reflexbewegung aufhebt, so dass das Tier wie tot daliegt. An dieser Lähmung des Zentralnervensystems sind die peripheren Enden der motorischen Nerven nicht beteiligt. Das Herz ist in diesem Stadium noch nicht völlig gelähmt, sondern schlägt noch stundenlang. Das primum moriens ist also nicht das Herz, sondern das Zentralnervensystem, d. h. Gehirn und Rückenmark.*

Versuch 5. Rana esculenta ♂ 45,0 g.

Ein Winterfrosch erhält 0,5 ccm der Thujon-Emulsion A subkutan injiziert. Einem kurzen Stadium der Aufregung, wo der Frosch lebhafter unter der Glasglocke umherhüpft, folgt bald ein Stadium der Ermüdung. Der Frosch hüpft nur zuweilen umher, liegt ganz mit dem Kopf auf den Boden gesenkt da und bewegt sich nur auf mechanische Reize hin langsam, aber äusserst träge fort. Die Rückenlage wird schon nach einer Stunde ertragen. Bald darauf hat jede willkürliche Bewegung aufgehört, die Reflexe sind erloschen. Der Frosch ist scheinbar tot, nur das schlagende Herz gibt Kunde, dass der Frosch noch lebt. Am nächsten Tag schien der Frosch sich erholt zu haben, er vermochte sich aus der Rückenlage wiederum in die Bauchlage zurückzudrehen, die Bewegungen sind aber immer noch träge und langsam, bis nach 5 Tagen der Tod erfolgt. Völlige Erholung war demnach nicht eingetreten.

Ergebnis: *Hier kam zwar ein kurzes Stadium der Aufregung zustande, Krämpfe wurden jedoch nicht beobachtet, das Tier schien sich fast erholt zu haben, da starb es dennoch in den nächsten Tagen. Die Einzeldosis betrug 0,033, d. h. 0,733 pro Kilo Frosch.*

Versuch 6. Es werden hintereinander 3 Frösche subkutan vergiftet.

a) Rana esculenta 45,0 g ♂ erhält 1,0 ccm Thujon-Emulsion A.

Die willkürlichen Bewegungen hören nach einer Viertelstunde auf, die Reflexe sind ebenfalls erloschen. Injektion eines Kubikzentimeters einer 0,005% Strychninlösung in die Extremitäten subkutan ist ohne jeden Einfluss. Das freigelegte Herz schlägt nicht mehr, der Frosch ist tot.

b) Rana esculenta ♀ 40,0 g erhält 0,5 ccm der Thujon-Emulsion A.

Die Erscheinungen sind die gleichen wie oben, das Herz schlägt zwar noch nach 2 Tagen, dann stirbt auch das Herz ab, der Frosch ist tot.

c) Rana esculenta ♂ 35,0 g erhält 0,25 ccm derselben Emulsion.

Nach 5 Stunden sind noch vereinzelte unkoordinierte Bewegungen zu beobachten, die Reflexe sind vollständig erloschen. Eine halbe Stunde nach Injektion 1 ccm einer 0,005% Strychninlösung lassen sich auf mechanische Reize wiederholt Zuckungen, selbst Tetanus leichten Grades hervorrufen. Das Herz schlägt noch nach weiteren 2 Tagen, der Vorhof stirbt zuletzt ab, dann ist der Frosch tot.

Ergebnis: *Diese Versuche lassen erkennen, dass bei Dosen des Thujons, die wohl das Zentralnervensystem, aber noch nicht das Herz lähmen, durch Strychnin die Wirkung wenigstens vorübergehend zentral zu beseitigen ist.*

Versuch 7. Rana esculenta ♀ 60,0 g.

Ein kürzlich eingefangener Frosch erhält 1,0 ccm Thujonemulsion (1,0 : 10,0) in den Dorsallymphsack injiziert. (4h 15′ nachmittags.)

4h 20′ Frosch hüpft lebhaft unter der Glocke umher.

4h 30′ Frosch sitzt zusammengekauert da, Kopf auf den Boden gebückt, Augenlider geschlossen. Auf einmal schnellt der Frosch, durch keinen äusseren Reiz veranlasst, in die Höhe gegen die Decke der Glocke, fällt auf den Rücken und bleibt so liegen. Kurz vorher sah man schon die Schwimmhaut sich anfallsweise anspannen. Jetzt in dieser Lage verharren alle Extremitäten in Krampfstellung, der Kopf ist nach dem Bauch zu abgebeugt, Rücken konvex gekrümmt. Gleich mit dem Beginn des ersten Krampfanfalls schreit der Frosch. Der Schrei hält einige Zeit, namentlich bei neuen Krampfanfällen, mit kurzen Unterbrechungen an. Im ganzen stellten sich etwa 20 Krampfanfälle mit dem typischen Pikrotoxinschrei ein.

Nach Aufhören der Krämpfe macht der Frosch einige Minuten

lang schwimmartige Bewegungen, bis bald darauf beginnende Lähmung sich zeigt, die um 5^h 15′ nachmittags zu einer vollständigen geworden ist. Der Frosch bleibt in jeder Lage, in die er gebracht wird, auf den Bauch oder auf den Rücken gelegt, ruhig liegen. Die Reflexe sind erloschen. Nach Freilegung des N. ischiadicus erweist sich sowohl die Muskulatur selbst als auch vom Nerven aus noch gut erregbar; es ist keine Curarewirkung vorhanden. Das freigelegte Herz schlägt fort, macht am dritten Tage, nach Verlauf von 72 Stunden, noch schwache Kontraktionen und hört endlich auf zu schlagen.

Ergebnis: *Die Wirkung des Thujons gibt sich zu erkennen in einem Reizstadium mit Erhöhung der Reflexe, dem nach wenigen Minuten das Lähmungsstadium folgt. Curarewirkung ist nicht vorhanden. Das ultimum moriens ist das Herz.*

Versuch 8. Rana esculenta ♂ 65,0 g.

Der Frosch erhält ebenfalls 1,0 ccm der Thujonemulsion (1,0 : 10,0), injiziert (11^h 20′).

Um 11^h 40′ plötzlich heftige Krämpfe. Das Tier schnellte gleichfalls spontan in die Höhe und fällt auf den Rücken. Wiederum die charakteristische Stellung und der typische Pikrotoxinschrei, ein Beweis dafür, dass die Wirkung nicht nur eine vom Rückenmark allein ausgehende, sondern auch eine cerebrale ist.

Um 12^h beginnt das Lähmungsstadium, nachdem der Frosch noch vereinzelte Schwimmbewegungen macht.

12^h 50′ ist die Lähmung vollständig. Das freigelegte Herz schlägt aber noch über 48 Stunden lang fort.

Beim Versuch den N. ischiadicus freizulegen, macht der Frosch heftige Abwehrbewegung als Zeichen, dass eine Curarewirkung nicht vorhanden ist.

Als Dosis wurde 1,0 ccm der Emulsion verabfolgt, d. h. 0,1 oder 1,5 pro Kilo Frosch.

Ergebnis: *Das Bild der Erscheinungen ist das gleiche wie im vorhergehenden Versuch, besonders deutlich das Nichtvorhandensein der Curarewirkung.*

Versuch 9. 2 Frösche erhalten je 1,0 ccm der 10 % Thujonemulsion injiziert.

a) Rana esculenta ♂ 65,0 g.

9^h 15′ Injektion.

9^h 30′ erster Krampfanfall mit allen früher beobachteten Erscheinungen: gebeugter Kopf, konvex gekrümmter Rücken, als ob er sich in die Erde bohren wollte, typischer Pikrotoxinschrei.

9ʰ 50′ beginnende Lähmung.

10ʰ 30′ Lähmung vollständig. Keine Curarewirkung. Herz schlägt weiter. Nach 48 Stunden ist der Frosch tot.

b) Rana esculenta ♀ 70,0 g.

9ʰ 45′ Injektion.

10ʰ 5′ plötzlicher Krampfanfall mit allen charakteristischen Erscheinungen, dem noch mehrere gleichartige folgen.

10ʰ 50′ vollständige Lähmung. Auch hier keine Curarewirkung.

Ergebnis: *Bei der gleichen Dosis von 0,1 Thujon pro Tier oder 1,5 pro Kilo die gleichen Erscheinungen, und ebenso keine Curarewirkung.*

Um die kleinste tödliche Dosis zu bestimmen, wird die Emulsion B (1,0 : 20,0) weiter verdünnt und von dieser verdünnten in absteigender Dosis 1,0, 0,5 und 0,3 annähernd gleichgrossen Fröschen injiziert, wobei eine ganz neue Tatsache sich herausstellt.

Versuch 10. 3 Frösche von ungefähr gleicher Grösse.

a) Rana esculenta ♀ 55,0 g.

10ʰ 25′ morgens Injektion: 1,0 ccm, d. h. 0,05 Thujon.

10ʰ 50′ plötzliches Emporschnellen und Fall auf den Rücken, Kopf nach unten abgebogen, dem Bauche zu, Rückenkonvex gekrümmt. Pikrotoxinschrei.

11ʰ 15′ beginnende Lähmung, Tier lässt sich auf den Rücken legen und bleibt so liegen. Es treten noch vereinzelte Zuckungen auf, aber der Frosch vermag nicht, sich in die normale Bauchlage zurückzudrehen.

12ʰ Lähmung vollständig. Das Herz schlägt noch nach 3 Tagen, zuletzt stirbt der Vorhof ab.

b) Rana esculenta ♂ 55,0 g.

10ʰ 25′ morgens Injektion: 0,5 ccm, d. h. 0,025 Thujon.

10ʰ 50′ plötzliches Emporschnellen, Fall auf den Rücken, Pikrotoxinschrei. Die Anfälle wiederholen sich.

11ʰ 15′ die Lähmung beginnt.

12ʰ Lähmung vollständig. Das Herz schlägt noch ebenfalls am 3. Tage.

c) Rana esculenta ♂ 55,0 g.

10ʰ 25′ morgens Injektion: 0,3 ccm, d. h. 0,015 Thujon.

11ʰ cbm beginnende Krampfstellung, kenntlich durch Anspannen der Schwimmhäute; geringe Krümmung des Rückens; sitzt aber noch still da.

11ʰ 15′ deutlicher Krampfanfall unter den gleichen bisher beobach-

teten Erscheinungen, begleitet von dem Pikrotoxinschrei, doch nicht so intensiv, aber noch deutlich vernehmbar.

3h nachmittags noch keine Lähmung eingetreten, die auch nicht mehr zur Beobachtung kommt. Am nächsten Tag hat sich der Frosch vollkommen erholt.

Ergebnis: *Diese letzten drei Versuche lassen die für den Frosch tödliche Dosis erkennen, die bei 0,1 g Thujon liegt, d. h. 1,5 pro Kilo Frosch. Geht man mit der Dosis noch weiter herunter, auf 0,3 ccm, d. h. 0,23 Thujon pro Kilo Frosch, so kommt wohl das Stadium der Reizung mit all seinen charakteristischen Merkmalen, selbst der Pikrotoxinschrei fehlt nicht, zustande; die Lähmung bleibt aber vollständig aus. Das Tier erholt sich vollkommen.*

Um zu zeigen, dass bei niedrigen Dosen sich sehr wohl die Krampfanfälle hervorrufen lassen, dass aber das Lähmungsstadium vollständig ausbleibt, werden noch einige Versuche mit Dosen von 0,3, 0,2 und 0,1 ccm der Thujonemulsion B (1,0 : 20,0) angestellt. Stets werden hierzu etwa 14 Tage vorher eingefangene Frösche zu den Versuchen herangezogen, die annähernd das gleiche Gewicht haben.

Versuch 11. Rana esculenta ♀ 50,0 g.

3h 25′ Injektion von 0,3 ccm Thujonemulsion (1,0:20,0), d. h. 0,015 Thujon.

3h 50′ Krampfanfall und typischer Schrei. Im ganzen werden 4 Krampfanfälle mit deutlichem Schrei beobachtet. Später folgen noch einzelne Streckungen, namentlich der hinteren Extremitäten, Lähmungserscheinungen kommen jedoch nicht zur Erscheinung. Noch am Abend des gleichen Tages hat sich der Frosch vollständig erholt.

Versuch 12. Rana esculenta ♂ 50,0 g.

3h 25′ Injektion von 0,3 ccm der Thujonemulsion A_2, also die gleiche Menge, wie im vorhergehenden Versuch (0.015).

3h 51′ setzen ebenfalls die Krämpfe ein und zwar folgen 4 solche Anfälle in kurzen Pausen aufeinander, der Schrei ist deutlich hörbar, überhaupt ist das ganze Erscheinungsbild das gleiche. Der Frosch zeigt leicht gesteigerte Reflexerregbarkeit, macht Abwehrbewegungen, ist also nicht gelähmt.

Versuch 13. Rana esculenta ♀ 45,0 g.

Um nun noch weiter in der Dosis herabgehen zu können, wird die Emulsion B auf das Doppelte mit Wasser verdünnt und hiervon dann 0,4 ccm, d. h. 0,01 Thujon in den Dorsallymphsack injiziert.

5 h 15′ Injektion von 0,4 ccm der verdünnten Emulsion, d. h. 0,01 Thujon.

5 h 30′ ein Anfall, dem mehrere folgen, immer begleitet vom typischen Pikrotoxinschrei. Ein Stadium der Lähmung folgt nicht. Der Frosch erholt sich sehr bald.

Ergebnis*: Diese Versuche zeigen, dass man noch mit Dosen von 0,015—0,01 pro Tier von 50,0 g, d. h. von 0,3—0,2 g auf 1000,0 g Frosch, den Krampfanfall mit typischem Pikrotoxinschrei erzeugen kann, einen Krampfanfall, der abklingt, ohne eine Spur von Lähmung zu hinterlassen.*

Endlich wird noch die Wirkung auf das freigelegte Herz an sogenannten gefensterten Fröschen studiert, da es sehr nahe lag, anzunehmen, dass das Thujon, das ich oben als peripher wirkendes Herzgift für die Hemmungsfasern des Vagus kennen gelernt hatte, auch eine zentrale Reizung des Vagus bedingen würde, die im Stadium der höchsten Reizung, d. h. während des Krampfanfalls unter dem Bilde starker Herzverlangsamung, wenn nicht sogar des Herzstillstandes, in die Erscheinung treten, bei Ausschaltung des Vaguszentrums nach Zerstörung der Medulla oblongata aber ausbleiben müsste.

Versuch 14. Rana esculenta ♀ 45,0 g.

Ein Frosch, dem vorher durch Eröffnung des Thorax das Herz freigelegt ist, erhält 0,4 ccm der verdünnten Emulsion, also 0,01 Thujon in den Rückenlymphsack injiziert. Das Herz schlägt normal, 60 Schläge in der Minute.

5 h 15′ Injektion von 0,01 Thujon.

5 h 30′ setzt der Anfall ein mit deutlichem Schrei verbunden. Es folgen noch mehrere Anfälle, plötzlich steht das Herz in Diastole still, fast 1 Minute lang. Zuerst beginnt der Vorhof mit schwachen Kontraktionen zu pulsieren, dem dann etwa 1 Minute später der Ventrikel folgt. Dann ist die Herztätigkeit nahezu wieder normal.

Versuch 15. Rana esculenta ♀ 40,0 g.

Ein gefensterter Frosch erhält ebenfalls 0,4 ccm der verdünnten Emulsion, d. h. 0,01 Thujon unter die Haut des Oberschenkels injiziert.

10 h 5′ morgens Injektion von 0,01 Thujon. Herz schlägt normal.

10 h 20′ morgens Anfall und typischer Pikrotoxinschrei. Während der wiederholten Anfälle häufig Herzstillstand in Diastole, wenn auch nur von kurzer Dauer, jedesmal beim Krampfanfall von neuem auftretend.

Im Stadium der Reizung erhöhte Reflexerregbarkeit.

Ergebnis: *Diese Versuche lehren, dass dem Thujon eine Reizwirkung auch auf die Hemmungszentren des verlängerten Marks zukommt. Als Folge dieser Vagusreizung ist Herzstillstand in Diastole zu beobachten, während wir am überlebenden isolierten Herzen nur die periphere Wirkung auf den Regulierungsapparat kennen gelernt hatten, die viel schwächer ist als die zentrale.*

Um eine weitere Stütze für diese Erklärung heranzuziehen, werden die beiden letzten Versuche in der gleichen Anordnungsweise wiederholt, nur mit dem Unterschied, dass etwa 5 Minuten nach der Injektion der Thujonemulsion durch einen Querschnitt in das Zentralorgan dicht hinter der Verbindungslinie der beiden Trommelfelle und kurzes Eindringen mit einer Nadel, die Medulla oblongata zerstört, das Rückenmark aber erhalten wird.

Versuch 16. Rana esculenta ♂ 40,0 g.

Ein gefensterter Frosch in der vorgeschriebenen Weise präpariert, erhält wiederum 0,01 Thujon unter die Haut des Oberschenkels injiziert.

10^h 20′ morgens Injektion von 0,01 Thujon. Normale Herzaktion.

10^h 35′ morgens Anfall, jedoch diesmal ohne Schrei. Die Krampfanfälle wiederholen sich, in kurzen Pausen aufeinander folgend. Die Herztätigkeit bleibt aber fortdauernd unverändert die gleiche.

Ergebnis: *Dieser Versuch lehrt und bestätigt die Annahme, dass dem Thujon eine Wirkung auf das Zentralorgan, auf die Medulla oblongata zukommt, die nach Ausschaltung der Medulla oblongata durch Zerstören jedoch ausbleibt.*

Dass an der Reizwirkung auch das Rückenmark beteiligt ist, dürfte aus folgendem Versuch hervorgehen.

Versuch 17. Rana esculenta ♀ 48,0 g.

Dem Frosch wird durch einen Querschnitt mit der Schere, gleich hinter der Verbindungslinie der beiden Trommelfelle geführt, der Kopf und damit das Grosshirn entfernt und das Hinterhirn ausgebohrt. Darauf wiederum 1,0 ccm der Thujonemulsion in den Dorsallymphsack injiziert. (12^h 40′.)

12^h 50′ heftiger Krampfanfall, ebenso wie früher beobachtet werden konnte: das Tier schnellt in die Höhe, fällt zunächst auf den Rücken und bleibt so liegen. Überhaupt sind die Erregungserscheinungen, das Reizstadium genau das gleiche, wie am nicht dekapitierten Frosch, nur dass der Schrei fehlt. Dem Stadium der Reizung folgt ebenfalls ein solches der Lähmung.

Ergebnis: *Dieser Versuch zeigt, dass auch das Rückenmark von der Reizung betroffen ist, ebenso wie es beim Kampfer der Fall ist und wie wir es oben schon am Frosch gelegentlich eines Inhalationsversuches kennen zu lernen Gelegenheit hatten.*

Endlich wird noch ein Versuch mit einer anderen Froschart angestellt, um zu sehen, wie sich hier die Wirkung gestaltet.

Versuch 18. Rana temporaria ♂ 25,0 g.

Der Frosch erhält in der gleichen Weise 0,1 ccm der $10^{0}/_{0}$ Thujonemulsion in den Rückenlymphsack injiziert (11^{h} 45′).

11^{h} 55′ werden die beginnenden Krampfanfälle schon sichtbar, bei dem leichtesten äusseren Reiz zuckt der Frosch zusammen, die Schwimmhäute werden ausgespannt.

11^{h} 60′ plötzlicher heftiger Krampfanfall. Der Frosch fällt auf den Rücken, schreit genau so wie die Rana esculenta, wenn auch nicht so intensiv, aber doch deutlich wahrnehmbar.

12^{h} 15′ beginnende Lähmung.

12^{h} 30′ vollständige Lähmung.

Muskulatur elektrisch erregbar, ebenso vom Rückenmark, als auch vom Nerven selbst aus; keine Curarewirkung.

Ergebnis: *Auch bei dieser Froschart ist das Bild der Erscheinungen das gleiche, Krampfanfall und Pikrotoxinschrei mit gesteigerten Reflexen, nachfolgendes Lähmungsstadium mit herabgesetzten Reflexen. Keine Curarewirkung.*

Gesamtergebnis der Versuche mit Thujon an Fröschen.

An Fröschen beobachtet man nach Einspritzung des Öles unter die Haut sehr bald ein Reizstadium: plötzlich setzten heftige Krämpfe ein, das Tier schnellt in die Höhe, fällt auf den Rücken, wobei der Kopf stark nach vorn abgebogen ist, und bleibt zunächst so liegen, während alle Extremitäten in Krampfstellung verharren. Währenddessen tritt gleich zu Beginn ein lauter Schrei auf und zwar der typische sogenannte Pikrotoxinschrei, der als Beweis dafür anzusehen ist, dass das Gift nicht peripher, sondern zentral reizend angreift, dass der Sitz der Reizung das verlängerte Mark (inklusive Rückenmark) ist.

Dieses Stadium geht bei einer Dosis von 1,0 ccm 10prozentiger Thujonemulsion auf etwa 50,0 g, d. h. 2,0 g pro Kilo Frosch, in ein Stadium der vollständigen Lähmung über; dies ist aber nicht der Fall bei geringer Dosis 0,23 g pro Kilo Frosch, wo nur das Reizstadium zustande kommt, das Lähmungsstadium aber ausbleibt, der Frosch sich wieder erholt. Im Stadium der Reizung ist die Reflexerregbarkeit gesteigert, in dem der Lähmung herabgesetzt. Die Erscheinungen sind die gleichen, ob dem Tier das Thujon subkutan appliziert wird, oder ob es das Öl einatmet.

Periphere Wirkung, wie sie nach Analogie mit dem Kampfer zu erwarten war, d. h. die kurz als Curarewirkung bezeichnete Lähmung der motorischen Nervenenden tritt nicht ein.

Wurde im Stadium der Reizung das Herz freigelegt, so sieht man wiederholt, gewöhnlich beim Einsetzen eines Krampfanfalles, Stillstand des Herzens in Diastole, der bis zu einer Minute anhalten kann, dann vorübergeht, um bald von neuem wieder aufzutreten und endlich einer normalen Herzaktion Platz zu machen. Dies ist in der Weise zu deuten, dass gleichzeitig mit der Reizung der Zentren für die Motilität auch eine Reizung des Vaguszentrums in der Medulla oblongata eintritt. Dieser Reizung entspricht eine Verlangsamung der Herztätigkeit bis zum zeitweisen Herzstillstand in Diastole, die aber nach Ausschaltung der Medulla oblongata natürlich nicht in die Erscheinung tritt. Wurde im Stadium der völligen Lähmung des Zentralnervensystems das Herz freigelegt, so schlug dies gewöhnlich (manchmal über 2mal 24 Stunden) noch fort. Das Herz ist also das ultimum moriens.

2. Wirkung des Myristicins und Isomyristicins auf Frösche.

An Fröschen stellen sich alsbald nach Einspritzung unter die Haut, sei es in Substanz, wie beim Myristicin, sei es in Emulsionsform oder in Öl gelöst, wie beim Isomyristicin, oder endlich unter einer Glasglocke eingeatmet, deren Atmosphäre mit dem Öl beladen, die gleichen Erscheinungen ein. Je nach der Schnelligkeit und dem Grade der Resorption setzt

eine mehr oder weniger starke Lähmung ein, sich äussernd zunächst in schwerfälligen Bewegungen, die bald in völlige Paralyse übergehen. Das Tier vermag sich nicht aus der Rückenlage in die normale Bauchlage zurückzubringen. Die Lähmung ist eine zentrale; periphere Wirkung auf die Nerven, Curarewirkung wurde nicht beobachtet. Das im Stadium der völligen Lähmung freigelegte Herz vermag noch stundenlang fortzuschlagen, bis es endlich als das ultimum moriens ebenfalls aufhört zu arbeiten.

Zentrale Reizerscheinungen, wie sie beim Thujon zur Beobachtung kamen, traten nicht ein. Es handelt sich also beim Myristicin und Isomyristicin um eine ohne vorhergehende Reizung des Zentralnervensystems eingetretene Lähmung.

3. Wirkung des Thujons auf Schildkröten.

Die Versuche an Schildkröten wurden in der gleichen Weise wie bei den Fröschen angestellt; das Thujon wurde sowohl in Emulsionsform injiziert als inhaliert, d. h. in Form einer Thujonatmosphäre unter einer Glasglocke zur Anwendung gebracht.

Versuch 1. Schildkröte, 75.0 g.

5^h nachmittags wird eine kleine Schildkröte unter eine Glasglocke gesetzt, an deren Decke ein mit Thujon getränkter Wattebausch aufgehängt ist. Die Luft in der Glocke ist bald mit Thujon gesättigt.

Anfangs kriecht das Tier lebhafter unter der Glocke umher, sitzt aber nach Verlauf einer halben Stunde still, fast wie tot da. In die Rückenlage gebracht, vermag es zunächst noch unter grosser Anstrengung sich in die Bauchlage zurückzubringen. Bald aber nach Verlauf einer weiteren halben Stunde ist das Tier vollständig gelähmt, es behält die Rückenlage unverändert bei. In die Bauchlage zurückgebracht, sieht man rhythmisches Ein- und Ausschnellen des Kopfes, zum Zeichen, dass das Tier deutlich dyspnöisch ist. Es wird unter der Glasglocke herausgenommen, erholt sich aber nicht wieder; am nächsten Morgen wird die Schildkröte tot aufgefunden.

Versuch 2. Schildkröte, 232,0 g.

12^h 35′ erhält obige grössere Schildkröte 1,0 ccm der Thujonemulsion (1,0:20,0), d. h. 0,05 Thujon subkutan in ein Bein injiziert.

1^h 5′ beginnendes Exzitationsstadium: das Tier läuft lebhafter als gewöhnlich umher unter häufigem Hervorschnellen und Wiederzurückziehen des Kopfes bei forcierter Atmung.

1h 10′ erster Krampfanfall: Der Kopf ist vollständig eingezogen, die Augen geschlossen, die Vorderbeine steif nach vorn ausgestreckt, pfahlartig gegen den Boden gestemmt, Maul weit aufgerissen. Die ganze Muskulatur verharrt 2 Minuten lang in Krampfstellung. Während dieses Stadiums der Reizung hört man das Tier einen deutlich vernehmbaren Schrei ausstossen, es „piepte", der bei wiederholten Krampfanfällen, deren in kurzen Zwischenräumen noch mehrere aufeinander folgen, immer wieder in die Erscheinung tritt. Allmählich wird der Kopf wieder vorgestreckt, das Tier versucht, sich vorwärts zu bewegen; dies gelingt ihm aber anfangs nicht, es muss liegen bleiben, wobei es schwimmartige Bewegungen ausführt. Die Reflexe sind erhöht. Abends desselben Tages kriecht das Tier schon, wenn auch etwas träge, umher und hat sich bald vollkommen erholt. Ein Stadium der Lähmung trat nicht ein.

Ergebnis: *Das Verhalten der Schildkröten ist dem der Frösche entsprechend, d. h. sowohl durch Einatmung wie durch Einspritzung unter die Haut lassen sich zentral bedingte Reizerscheinungen der gleichen Art hervorrufen; das Lähmungsstadium erfolgt bei grösseren Tieren nicht so leicht, offenbar, weil die Schildkröten subkutan mehr vom Thujon vertragen und daher dazu höhere Dosen nötig wären.*

4. Wirkung des Thujons auf Fische.

Die Fische, und zwar meist Plötze, wurden in Wasser gesetzt, dem das Thujon teils in Emulsionsform, teils in Alkohollösung zugefügt war und zwar in absteigender Konzentration.

Versuch 1. Konzentration des Giftes im Schwimmbassin, 1:10000.

Es wurden gleichzeitig mehrere Fische eingesetzt und fortwährend frische atmosphärische Luft durch das Wasser geleitet.

Nach Verlauf von 2 Minuten beginnen die Fische sich auf die Seite zu legen, schwimmen aufgeregt einigemal in beschleunigtem Tempo im Bassin umher, um plötzlich unter Anwendung höchster Energie aus dem Wasser und dem Bassin zu entschlüpfen; Versuche, die einigemal vergeblich wiederholt werden, bis der Fisch daliegt, mit dem Bauch nach oben schwimmend, und so endlich untersinkend bis auf den Boden des Gefässes.

Werden die Fische in diesem Stadium der Narkose aus der Giftlösung herausgenommen und in frisches Wasser übertragen, so können sie sich wieder erholen, was meist der Fall zu sein pflegt, falls die Einwirkung eine nicht allzulange gewesen war.

Versuch 2. Der gleiche Versuch wird wiederholt bei einer Verdünnung der Giftlösung auf 1 : 50 000.

Die Erscheinungen sind hier die gleichen. Auf das Stadium der Erregung (krampfartig) folgt das Stadium der Lähmung.

Versuch 3. Um die Grenze der Wirkung zu erfahren, wird in der Verdünnung weiter herabgegangen, bis auf 1 : 100 000 bis 1 : 200 000.

Bei einer Verdünnung 1 : 200 000 treten noch dieselben Erscheinungen zutage, wenn auch etwas später; auf das Exzitationsstadium folgt das Lähmungsstadium.

Wird der Fisch in diesem Stadium der Lähmung der Einwirkung der Giftlösung weiter ausgesetzt, so geht er zugrunde, wird er jedoch in frisches Wasser, dem reichlich Luft resp. Sauerstoff zugeführt wird, gesetzt, so kann er sich vollkommen wieder erholen.

Ergebnis: *Das Thujon hat auch auf Fische eine doppelte Wirkung: primär zentrale Reizung, sekundär Lähmung. Periphere Wirkung ist nicht vorhanden.*

5. Wirkung des Myristicins auf Fische.

Diese Versuche wurden in der Weise angestellt, dass der Giftstoff nicht den Tieren eingespritzt, sondern wie vorhin dem Wasser zugesetzt wurde. Die Wirkung des Myristicins auf Fische (1 : 10 000) zeigt die gleichen Erscheinungen einer allmählich einsetzenden Lähmung. Der Fisch legt sich zunächst auf die Seite, versucht noch einige Male im Bassin herumzuschwimmen, kehrt aber alsbald die Bauchseite nach oben, reisst öfters das Maul auf, nach Luft schnappend, ist endlich vollkommen narkotisiert. Wird in diesem Stadium der Lähmung der Fisch in frisches Wasser übertragen, so erfolgt baldige Erholung. Die gleiche Wirkung zeigt sich noch bei einer Verdünnung von 1 : 50 000 sowie 1 : 80 000, während 1 : 100 000, selbst bei tagelang dauernden Versuchen, ohne Einwirkung ist. Versuche gleicher Art mit Thujon angestellt, ergaben auch hier, wie bei der Wirkung dieser Substanz auf Säugetiere und Frösche, der Lähmung vorhergehende Reizerscheinungen, die hier eben nicht wahrgenommen werden.

Ergebnis: *Myristicin und Isomyristicin zeigen im Vergleich zum Thujon in bezug auf die periphere Wirkung bei Fröschen und Fischen das gleiche Verhalten, d. h. keine Kurarewirkung. In bezug auf das Zentralnervensystem dagegen ist insofern ein erheblicher Unterschied zu konstatieren, als das Thujon primär zentrale Reizung veranlasst, während die obengenannten Substanzen dies nicht tun. Die sekundären Erscheinungen sind bei allen genannten Stoffen die gleichen, nämlich lähmende für das Zentralnervensystem.*

6. Wirkung des Thujons auf Vögel.

Versuch 1. Ein Huhn, 1700 g schwer, erhält täglich subkutane Injektionen à 1 ccm Thujon. Als nach 4maligen Injektionen keine Wirkung zu beobachten ist, wird die einmalige Dosis von 1 ccm auf 2 ccm pro die gesteigert. Auch hier ist zunächst keine Veränderung in dem Verhalten des Tieres zu konstatieren, als plötzlich sich heftige Krämpfe einstellen und zwar nach der 4. Injektion à 2 ccm, wo das Tier also bis jetzt im ganzen 12 ccm Thujon erhalten hat. Das Huhn wird sehr unruhig, spannt die Flügel aus und schlägt damit auf den Boden, macht sich kraus, um dann mit dem Kopf auf die Erde gebückt dazusitzen, unbekümmert um die anderen Hühner des Stalles. Die nächsten Tage wird mit den Injektionen à 2 ccm fortgefahren; das Tier erhält noch 11 Tage hindurch täglich 2 ccm Thujon subkutan injiziert. Da das Tier keine weiteren Veränderungen zeigt, namentlich keine Krämpfe zur Beobachtung kommen, jedoch nicht mehr gehörig frisst, auch nicht ordentlich laufen kann, so wird von weiteren Injektionen abgesehen und das Tier durch Entbluten getötet. Verabreichte Gesamtmenge des Thujons 35 ccm, d. h. 20 ccm pro Ko. Tiergewicht. Das Gewicht betrug 1500 g, also eine Abnahme von 200 g.

Sektion. Makroskopisch: Kein Ödem der Haut und des Unterhautzellgewebes. Kropf frisch und noch gefüllt mit reichlich Körnern. Im grossen Netz reichlich Fett vorhanden; im Vormagen sind die Drüsen deutlich erkennbar, namentlich keine Blutungen bemerkbar; Magen mit Steinen angefüllt; Darm in allen Teilen unverändert. Die Nieren sind reich an Harnsäure, die aus Querschnitten hervorquillt.

Mikroskopisch: Leber. In Gefrierschnitten hier und da, in etwa $^1/_3$ der Zellen, mit Alcanna deutlich färbbares Fett vorhanden. Degenerationserscheinungen nicht erkennbar. Gefässe, selbst Kapillaren von Blut strotzend.

In gehärteten Schnitten sieht man um die Gefässe herum, aber auch unabhängig von den Gefässen zahlreiche Herde kleinzelliger Infil-

tration, unregelmässig verteilt. An diesen Stellen sind offenbar Zellen in Degeneration begriffen, so dass auch die Zellgrenzen undeutlich werden und das Protoplasma sich nicht normal tingiert. Hier und da Inseln von Zellen sichtbar, wo fast keine einzige Zelle normal erscheint, sondern den Eindruck einer schweren Phosphorvergiftung macht: in jeder Zelle ein rundes Loch, das früher einmal mit Fett ausgefüllt war, nun aber bei der Härtung in Alkohol durch Lösung des Fettes entstanden ist. Am Rande dieses Gebietes finden sich Zellkerndegenerationen nebst Anhäufung kleinzelliger Infiltration.

Niere: In den gewundenen Kanälen der Niere finden sich zum Teil Harnsäuremassen in körniger Form, daneben aber auch Zylinder aus Eiweisssubstanzen, die ein homogenes Aussehen haben und teilweise Röhren mit Lumen vorstellen. Anderseits hat sich die Harnsäure in kristallinischen Nestern abgeschieden. An anderen Stellen wiederum sieht man als Inhalt der Kanäle auch weisse Blutkörperchen. Die Harnsäure der Kanäle ist mit Farbstoffen (Hämalaun und Eosin) nicht färbbar, die eiweissigen Zylinder aber deutlich.

Versuch 2. Ein Huhn, 1600 g schwer, erhält ebenfalls täglich 2 ccm Thujon subkutan injiziert. Besondere Erscheinungen bei Lebzeiten wurden nicht beobachtet; nach der vierten Injektion wird das Tier am nächsten Morgen tot aufgefunden. Gewichtsabnahme hatte nicht stattgefunden. Die Sektion wird sofort angeschlossen. Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich am Mesenterium, namentlich im Verlauf der Gefässe und Lymphwege, beide bekleidend eine schwarze Pigmentierung, die bis an den Rand des Mesenteriums, d. h. bis an den Darm reicht. Mikroskopisch erweist sich diese Pigmentierung nach Behandlung mit Kal. ferricyanid in salzsaurer Lösung (Turnbulls Blaureaktion), bestehend aus zahlreichen Haufen blauer und dadurch als eisenhaltig erkannter Körnchen von der Grösse der Zellkerne weisser Blutkörperchen. An einzelnen Stellen liegen sie vereinzelt, an anderen wieder zu grösseren Haufen vereint, die erkennen lassen, dass sie stellenweise Leukocyten in sich aufgenommen haben.

In der Galle sind reichlich Zylinder vorhanden, stellenweise zu grösseren Klumpen zusammengeballt. Bei starker Vergrösserung sind hier und da auch Fetttröpfchen zu beobachten, an anderen Stellen, wo die Massen in Glyzerin untersucht wurden, sind neben feinen Körnchen auch wohlerhaltene Zellkerne erkennbar. Die Leber enthält stellenweise in den Zellen vereinzelte Fettkörnchen, in anderen mehrere solche, mit Osmiumsäure färbbar.

In den übrigen Organen makroskopisch keine Veränderungen sichtbar.

Versuch 3. Um die Wirkungen zu studieren, die das Thujon per os verabreicht, hervorruft, erhält ein Huhn, 1500 g schwer, täglich 2 ccm Thujon in Gelatinekapseln. Nach 6maligen Dosen à 2 ccm =

12 g. d. h. 8 g pro Kilo Körpergewicht, ist das Tier am nächsten Morgen tot. Das Körpergewicht hatte um 400 g abgenommen. In den letzten Tagen sass das Tier ruhig im Käfig, ins Freie gesetzt, flog es nicht umher, sondern blieb ruhig an der betreffenden Stelle sitzen und lief auch nicht mehr herum; die Fresslust war herabgemindert. Krämpfe wurden nicht beobachtet.

Sektion. Alle Organe riechen stark nach Thujon. Herz: Unter dem Perikard an der Grenze der Atrioventrikularklappen eine stecknadelkopfgrosse Blutung. Endokard unverändert.

Makroskopisch keine Veränderungen an den Organen sichtbar, Darm nicht entzündet, im Mesenterium über die ganze Fläche zerstreut, weisse Knötchen, die wohl aus Harnsäure bestehen, ebenso quillen nach dem Durchschnitt beim Durchschneiden der Nieren weisse Pünktchen von Harnsäure hervor.

Mikroskopisch: In den Leberzellen hier und da runde, von Osmiumsäure geschwärzte Fetttröpfchen. In den Kapillaren zwischen den Leberzellen finden sich Gebilde, mit Osmiumsäure kohlschwarz färbbar, aber nicht als Fetttröpfchen anzusprechen, sondern ihrer ganzen Gestalt nach als Leukocyten zu betrachten, die mit einer sich schwarzfärbenden Substanz beladen sind. In einzelnen Kanälen der Niere zylinderartige Massen.

Ergebnis der mit Thujon an Hühnern angestellten Versuche.

Kleine Dosen sind wirkungslos. Nach wiederholter Einführung des Giftes in grösseren Dosen treten bei Hühnern schwere, epileptische Krämpfe auf, die nach dem am Frosch Wahrgenommenen auch zu erwarten waren und ihre Ursache fanden in Reizung der Krampfzentren in Gehirn und Rückenmark. Innere Darreichung wirkt weniger heftig. Die Resorption geht namentlich bei letzterer offenbar so langsam vor sich, dass die Konzentration des Giftes im Blute bei meinen Versuchen niemals den hohen Grad erreichte, welcher Reizung des Zentralnervensystems ausübt und in Krampfanfällen zum Ausdruck kommt. Hier tritt vielmehr unvermerkt das Lähmungsstadium ein. Das Tier erliegt sehr bald unter gleichzeitiger Gewichtsabnahme.

Pathologisch-anatomisch fanden sich zuweilen Fettkügelchen in der Leber von der Grösse eines Blutkörperchens bis dreimal so

gross. Dieses Fett ist mit Fettfarbstoffen färbbar. Degenerationserscheinungen geringer, doch nicht intensiver Art wahrnehmbar. Um die Gefässe, sowohl um Blut- als auch um Lymphgefässe im Mesenterium, fand sich einmal deutliche schwarze Pigmentierung, die sich durch die Turnbullblau-Reaktion als aus Eisen bestehend erwies, ein Beweis für die blutzersetzende Wirkung des Thujons, wie wir sie bereits in den vorliegenden Kapiteln kennen gelernt haben.

7. Wirkung des Myristicins auf Vögel.

Die Versuche, über welche ich summarisch berichten will, wurden an Hühnern in der Weise angestellt, dass den Tieren subkutan das Myristicin, 1 g pro Kilo Tier, einverleibt wurde. Ein Huhn, das innerhalb sechs Tagen mit zwei- bis dreitägigen Zwischenpausen im ganzen 3 ccm Myristicin erhalten hatte, ging bald nach der dritten Injektion zugrunde. Bei Lebzeiten traten, abgesehen von einem geringen Speichelfluss kurz vor dem Tode, keine besonderen Symptome in die Erscheinung. Ein zweites Huhn, das innerhalb zehn Tagen, ebenfalls mit Unterbrechungen, 5 ccm Myristicin erhielt, wurde später, da es keine besonderen Erscheinungen, insbesondere keine Störungen der Stuhlentleerung bot, durch Entbluten getötet. Die Sektion gab bei beiden einen übereinstimmenden Befund: im Magen resp. Vormagen, namentlich am Übergang zwischen beiden, zahlreiche Blutaustritte in der Schleimhaut sowie entzündliche Veränderungen einzelner Drüsen. Die Leber zeigt schon makroskopisch, hier und da, sowohl an der Oberfläche als auch an der Unterseite, weisse, stecknadelkopfgrosse Pünktchen; Gewebe leicht brüchig. Mikroskopisch Karyorhexis der Kerne erkennbar, sowie vakuoläre Degeneration der einzelnen Leberzellen. Fettanhäufung in den erkrankten Zellen nicht wahrnehmbar.

8. Wirkung des Thujons auf Säugetiere.

a. Auf Meerschweinchen.

Versuch 1. Ein Meerschweinchen von 500 g erhält täglich eine Injektion von 0,5 ccm Thujon subkutan. Nach drei solchen Injektionen wird nichts auffallendes in dem Verhalten des Tieres beobachtet. Die tägliche Dosis wird von 0,5 ccm auf 1 ccm gesteigert. Auch jetzt tritt keine Veränderung ein, namentlich sind keine Krämpfe zu konstatieren, der Appetit ist scheinbar unverändert. Plötzlich eines Morgens bei der 8. Injektion, eine halbe Stunde hinterher, stellen sich heftige Krämpfe ein, besonders an den hinteren Extremitäten deutlich ausgeprägt. Das Tier liegt auf der linken Seite, zuckt namentlich auf äussere Reize zusammen, macht fortwährend mit kurzen Zwischenräumen schwimmartige Bewegungen, kann sich nicht mehr aus der Lage erheben und stirbt unter Erstickungserscheinungen noch am gleichen Abend. Das Tier erhielt im ganzen binnen 10 Tagen 5,5 ccm Thujon, d. h. 11 g pro kg Körpergewicht.

Sektion. Unter der Haut kein Eiter, nur an den Einstichstellen und ihrer nächsten Umgebung leichtes Ödem; ausserdem intensiver Geruch nach Thujon. Leber: nicht auffallend verfärbt, Läppchenzeichnung deutlich. Verfettung und Volumenzunahme nicht wahrnehmbar; Ränder unverdickt. Auf dem Querschnitt nichts abnormes, abgesehen von reicher Blutfüllung. Niere: normales Aussehen. Lunge: normal, frei von Ödem und pneumonischen Infiltraten. Herz: normal; in den Vorhöfen reichlich Coagula, das Blut riecht deutlich nach Thujon. Darm: normal, überall Schleimhaut blass, keine entzündlichen Veränderungen. Magen: angefüllt mit grünem Futter, in der Nähe der Kurvatur, annähernd in der Mitte zwischen Pylorus und Fundus ein linsengrosser Blutaustritt. Die übrige Schleimhaut zeigt ein blasses Aussehen.

Ergebnis: *Trotz grösserer Giftmengen und trotz 10tägiger Dauer des Versuches treten noch spät intra vitam Erscheinungen zutage; das Gift braucht geraume Zeit, um resorbiert zu werden, bringt aber dann die heftigsten Krämpfe zustande vermöge seiner kumulativen Wirkung. Post mortem makroskopisch nur die wohl infolge der Krämpfe entstandenen Blutungen sichtbar; mikroskopisch nicht untersucht.*

Versuch 2. Ein Meerschweinchen von 640 g erhält 1 ccm Thujon subkutan unter die Rückenhaut injiziert. Eine Viertelstunde nach der Injektion bekommt das Tier wiederholte Anfälle von Konvulsionen, die den ganzen Körper betreffen, auch ohne äussere Reize auftreten. Ausserdem ist die Atmung beschleunigt, das Tier ist deutlich

dyspnoisch, erholt sich jedoch wieder. Am nächsten Tage erhält es wiederum 1 ccm Thujon subkutan appliziert; es werden keine Krämpfe beobachtet. Dann wird einen Tag mit der Injektion ausgesetzt, am folgenden Tage aber wiederholt. Gleich nach der Injektion stellen sich heftige Krampfanfälle ein, ähnlich den ersten, denen das Tier nach Verlauf einer halben Stunde erliegt. Im Harn war noch keine reduzierende Substanz nachweisbar, ebenso kein Eiweiss. Gesamtmenge des verabreichten Thujons binnen 4 Tagen betrug 3 ccm, d. h. 4,68 g pro kg Körpergewicht.

Sektion. In der Blase blutig tingierter Harn, aber ohne Blutkörperchen, doch mit deutlichem Spektrum des Oxyhämoglobins. Ausserdem als Inhalt eine weisse Masse, die ein locker zusammenhängendes, über 1 cm langes, wohl durch Fibringerinnung entstandenes Gebilde darstellt. Mikroskopisch erkennt man in dieser weissen Masse kugelige Gebilde, vielleicht Tröpfchen des Thujons.

Makroskopisch. Herz: Vorhöfe ausgedehnt, mit Blutcoagulis angefüllt, ebenso das rechte Herz. Lunge: normal. Leber: massenhaft Psorospermien, im übrigen wohl normal. Nieren und Nebennieren: unverändert, ebenso der Darm. Magen: viele Ulcera sichtbar, von der Grösse eines Linsenkorns und noch grösser, über die ganze Fläche der Schleimhaut verteilt. Zum Teil sind sie noch ganz frisch, zum Teil aber auch schon früher entstanden. Dies ergibt sich auch aus dem am Grunde mancher Ulcera gefundenen Blutmassen, die in den frischen noch hellrötlich, in den älteren jedoch schon einen schwärzeren Farbenton angenommen haben.

Mikroskopisch: Herz und Lungen normal. Magen: Schleimhaut unter den Blutungen normal. Niere: In den Sammelröhren, nahe dem Ausgang der Papille, homogene Zylinder, die sich durch das ganze Gesichtsfeld erstrecken, vielleicht noch einzelne Epithelien einschliessend, in anderen Sammelröhren wieder vereinzelte „Tröpfchen“. In einzelnen Glomerulis Ödem der Müllerschen Kapsel erkennbar, das darin enthaltene Exsudat zeigt zelligen Charakter. Im übrigen keine Veränderungen.

Ergebnis: *Im Gegensatz zum vorigen Versuch traten im vorliegenden schon nach den ersten Kubikzentimetern des Thujons, obwohl das Tier grösser war als das vorige, typische epilepsieartige Krämpfe auf, an denen das Tier auch zugrunde ging. Die Krämpfe betrafen alle 4 Extremitäten und den Kopf, waren aber namentlich an den hinteren Extremitäten besonders deutlich ausgesprochen. Wohl als mit den Krämpfen zusammenhängend sind die in der Magenschleimhaut gefundenen Blutaustritte zu deuten, d. h. als durch Zirkulationsstörungen bedingt. Die Veränderungen der Nieren und*

des Harns zeigen tiefgreifende Schädigung des sezernierenden Parenchyms, wohl durch die Ausscheidung des Giftes veranlasst.

Versuch 3. Ein Meerschweinchen ♀ von 600 g erhält ebenfalls täglich 1 ccm Thujon subkutan injiziert.

Nach der dritten Injektion plötzlich leichte Krampfanfälle zu wiederholten Malen. Das Tier liegt zeitweilig auf der Seite, erholt sich aber wieder, läuft im Käfig umher, ist leicht reizbar und aufgeregt. Am nächsten Tage wird mit den Injektionen fortgefahren, es werden weitere drei Injektionen, ohne wesentliche Veränderungen im Gefolge zu haben, vertragen; nach einer weiteren Injektion treten abermals Krämpfe auf, in der Kiefermuskulatur beginnend; das Tier schreit zuweilen; auch die Extremitäten sind in leichtem Grade betroffen. Das Meerschweinchen erholt sich aber wieder, so dass mit den Injektionen in der gleichen Dosis fortgefahren werden kann. Wieder werden 3 weitere Injektionen ohne Nachteil vertragen. Plötzlich stellen sich jedoch bei der folgenden Einspritzung Streckkrämpfe ein: das Tier fällt wiederum auf die Seite und bleibt zunächst für einige Minuten so liegen, fortwährend schwimmartige Bewegungen ausführend. Daneben schreit es zuweilen, erholt sich aber doch wieder endlich und frisst ganz munter. Die weiteren Injektionen, insgesamt noch 7 Injektionen à 1 ccm, werden, ohne irgend welche Erscheinungen hervorzurufen, vertragen, bis eines Tags 2 ccm Thujon auf einmal subkutan unter die Rückenhaut injiziert werden, die sofort mit den heftigsten Krämpfen beantwortet werden und das Tier binnen wenigen Minuten töten. Im ganzen wurden innerhalb 3 Wochen 18 g Thujon verabfolgt, d. h. 30 pro Kilo Körpergewicht.

Sektion. Makroskopisch konnte abgesehen davon, dass alle Organe, auch das Herzblut, intensiven Geruch nach Thujon aufwiesen, nichts abnormes festgestellt werden, besonders auch waren im Magen keine Blutungen und Ulcera sichtbar.

Mikroskopisch. Leber: Multiple Blutaustritte ins Gewebe erkennbar, wohl bei den Krampfanfällen durch Stauung entstanden. In einigen Gallengängen waren zylinderartige Massen sichtbar, teils homogen, teils feinkörnig, doch ohne morphologische Elemente unterscheiden zu lassen. Nieren und Nebennieren waren ohne wesentlich pathologisch-anatomische Veränderungen, als dass sie zu bemerken wären.

Ergebnis. *Dieser Versuch zeigt, dass die Tiere wohl kleine Gaben längere Zeit hindurch vertragen, und dass zuweilen leichte Krämpfe auftreten, die die Tiere aber überstehen können, ohne schwere Läsionen der inneren Organe erleiden zu müssen.*

Versuch 4. Ein Meerschweinchen ♀ von 550 g erhält eines Morgens 1 ccm Thujon subkutan injiziert. Sofort nach der Injektion

treten die heftigsten Krämpfe auf, die alle Teile des Körpers betreffen, in kurzen Zwischenräumen sich wiederholen, schliesslich zwar an Intensivität abnehmen, aber dennoch das Tier zugrunde gehen lassen am Nachmittage des gleichen Tages.

Die Sektion zeigt im Magen, namentlich in der Gegend der grossen Kurvatur, frische stecknadelkopfgrosse Blutaustritte. Die übrigen Organe sind ohne Veränderungen, da die Zeit der Vergiftung zu kurz. Das Blut riecht intensiv nach Thujon. Gesamtmenge 1,81 g pro Kilo Tier.

Versuch 5. Ein Meerschweinchen ♂ von 575 g erhält wieder 1 ccm Thujon subkutan injiziert. Nach der dritten Injektion setzen heftige Krämpfe ein, die den Kopf, Kiefermuskulatur und beide Extremitätenpaare betreffen. Unter Erstickungskrämpfen geht das Tier nach Verlauf einer Viertelstunde zugrunde. Gesamtmenge 5,2 g pro Kilo Tier.

Sektion. Herz: unter Endocard und Pericard keine Blutungen. Lunge: mit Dutzenden subpleuralen Blutungen durchsetzt. Unter der Pleura costal. keine Blutungen. Magen: an der grossen Kurvatur zahlreiche, ganz frische Blutaustritte. Nieren: ohne sichtliche Veränderungen.

Versuch 6. Ein hochschwangeres Meerschweinchen von 700 g erhält ebenfalls 1 ccm Thujon subkutan. Nach Verlauf von 10 Minuten beobachtet man Knirschen mit den Zähnen, Trismus; nach weiteren 10 Minuten setzen heftige Krämpfe ein, die sich oft wiederholen und wie in andern Versuchen namentlich an den hinteren Extremitäten zum prägnanten Ausdruck kommen. Gesamtmenge: 2,85 pro Kilo. Atmung beschleunigt, unter Erstickungsanfällen geht das Tier nachmittags zugrunde. Es erfolgt jedoch kein Abort.

Sektion. Magen: 2 Blutungen, nahe der grossen Kurvatur, nicht in der Nähe des Pylorus. Lunge: In sämtlichen Lappen unter der Pleura pulmonalis zahlreiche, stecknadelkopf-, bis linsengrosse Blutungen. Herz, Leber und Nieren bieten keine Veränderungen. In der Galle reichlich Hämoglobin nachweisbar.

Die letzten 3 Versuche lassen erkennen, dass die Meerschweine zuweilen schon auf geringere Dosen mit Krämpfen reagieren, sowie dass Blutungen nicht nur in der Magenschleimhaut, sondern auch in der Pleura pulmonalis vorkommen.

Gesamtergebnis der Versuche an Meerschweinchen.

Das Verhalten und die Reaktion auf das Thujon ist, was die Intensität der Erscheinungen anbetrifft, recht verschieden. Manche

Tiere gehen schon nach 1—2 Injektionen zugrunde, andere wiederum vertragen 17—18 Injektionen à 1,0 ccm. Jedesmal aber treten schliesslich Krämpfe zentralen Ursprungs auf. Die Tiere fallen auf die Seite, heftiger Trismus und Erstickungsanfälle treten auf, denen das Tier unter heftigen epileptiformen Krämpfen endlich erliegt. Bei der Sektion zeigen sich häufig Blutungen in der Pleura pulmonalis und namentlich in der Magenschleimhaut. Die Blutungen in der Magenschleimhaut können in Geschwüre übergehen. Im Harn treten gepaarte Glykoronsäuren auf, die die Fehlingsche Lösung entweder direkt reduzieren oder wenigstens doch nach dem Zerkochen mit verdünnten Säuren auf dem Wasserbade. Eiweiss war in Spuren vorhanden, Zucker wurde niemals sicher beobachtet.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt in der Leber kleinzellige Infiltration um die Gefässe und die Gallengänge. In den Nieren frische Blutungen in die Harnkanälchen, hier und da auch Zylinder sichtbar. Auffallende Fetteinlagerung in die Leber konnte bei dieser Tierart nicht wahrgenommen werden. Frühgeburt trat (in einem Falle) nicht ein; die Jungen waren nahezu ausgetragen, so dass die Geburt um so leichter hätte erfolgen müssen. Daraus geht hervor, dass Thujon einen sicheren erregenden Einfluss auf den Uterus nicht hat, also als sicheres Abortivum für Meerschweinchen nicht zu betrachten ist.

b. Auf Kaninchen.

Versuch 1. Ein Kaninchen ♀ von 1200 g erhält täglich 2 ccm Thujon unter die Bauchhaut injiziert. Anfangs wird in dem Verhalten nichts Abnormes beobachtet; das Tier ist munter und frisst gut. Im Harn, der am Tage nach der ersten Injektion gelassen wird, ist eine reduzierende Substanz nachweisbar, die sich durch die Glykosazonprobe mit Zucker identifizieren lässt; die Gärprobe ergibt $^{3}/_{4}$ $^{0}/_{0}$. In den nächsten Tagen tritt keine Veränderung ein, nur der Zucker ist aus dem Harne verschwunden und überhaupt keine reduzierende Substanz nachweisbar. Erst nach der neunten Injektion, nachdem das Tier also bis jetzt 18 ccm erhalten hat, stellen sich leichte Krämpfe ein, die nun täglich wiederkehren, in mehr oder weniger intensiver Weise. Ebenso erscheint im Harn eine zwar nicht direkt reduzierende Substanz; wohl aber zeigt der Harn nach längerem Kochen auf dem Wasserbade

mit verdünnter Mineralsäure nunmehr deutlich reduzierende Eigenschaften; die Gärprobe fällt negativ aus, so dass das Vorhandensein einer gepaarten Glykoronsäure angenommen wird. Tatsächlich lässt sich nach der Bleimethode, durch Fällen mit basischem Bleiacetat eine Substanz aus dem Harn gewinnen, die die Eigenschaften der Glykoronsäure hat. Im Verlauf der weiteren Injektionen treten immer wieder Krämpfe auf, die die ganze Muskulatur betreffen, beginnend mit Kaubewegungen, Zähneknirschen bis zum ausgesprochenen Trismus, dann übergehend auf die Extremitäten, besonders auf die vorderen und die Nackenmuskulatur. Nach der vierzehnten Injektion setzen so heftige Krämpfe ein, dass das Tier binnen wenigen Stunden nach der Injektion erliegt. Insgesamt bekam das Tier innerhalb 19 Tagen mit einigen Unterbrechungen 28 ccm Thujon, d. h. 23,3 g pro Kilo Körpergewicht.

Sektion. Makroskopisch: Unter der Haut keine Eiterung; überall starker Geruch nach Thujon. Herz, Lungen, Leber und Nieren nichts Abnormes sichtbar. In der Harnblase wenig, aber trüber Urin, der frei von Eiweiss ist.

Mikroskopisch: In der Leber ist um die Gefässe als auch um die Gallengänge herum kleinzellige Infiltration als Zeichen einer Entzündung geringen Grades wahrnehmbar. Auf Fett wurde nicht gefärbt. In einigen engeren Kanälen der Niere, vielleicht in der Henleschen Schleife sind deutlich Zylinder zu erkennen.

Ergebnis: *Der Versuch lässt erkennen, dass das Thujon nach täglichen Dosen von 2 ccm schliesslich heftige Krämpfe hervorruft, die dann regelmässig nach den Injektionen auftreten und endlich an Intensität und Dauer so heftig werden, dass das Tier zugrunde geht.*

Versuch 2. Ein schwangeres Kaninchen von 3000 g erhält täglich je 2 ccm Thujon subkutan appliziert. Nach der sechsten Injektion brachte das Tier 5 tote Junge zur Welt, zeigte im übrigen aber keine besonderen Erscheinungen. Die Injektionen werden fortgesetzt, das Tier bleibt, abgesehen von einer leichten Erregbarkeit, gesund und frisst gut. Eigentliche Krämpfe werden zunächst überhaupt nicht beobachtet; aber nach der fünfzehnten Injektion, wo das Tier also 30 ccm Thujon innerhalb 14 Tagen erhalten hat, treten binnen 5 Minuten plötzlich deutliche epileptiforme Krämpfe auf, die sich in kurzen Zwischenräumen wiederholen. Sie befallen alle Extremitäten, sowie die Kopf- und Kiefermuskulatur, und sind so heftig und so häufig, dass das Tier nach Verlauf von weiteren 10 Minuten stirbt. Im ganzen wurden 30 g Thujon gegeben, d. h. 10 g pro Kilo Körpergewicht.

Sektion. Makroskopisch keine wesentlichen pathologischen Veränderungen, vor allem keine Blutungen in den Lungen, selbst nicht in

der Magenschleimhaut. Unter der Haut an multiplen Stellen Herde steriler Eiterung. Nach eben erfolgtem Exitus unmittelbar vollkommen ausgesprochene Totenstarre.

Ergebnis: *Zunächst wird das Thujon, wie im vorigen Versuch, ohne sichtbare Störungen hervorzurufen, vertragen; auf einmal treten dann epileptiforme Krämpfe auf, die Abort und später den Tod des Tieres herbeiführen.*

Versuch 3. Ein Kaninchen, ♀ 1670 g, erhält 2 ccm Thujon subkutan unter die Rückenhaut appliziert. Am nächsten Tage die gleiche Dosis. Plötzlich 5 Minuten nach der eben gemachten Injektion tritt ein heftiger epileptiformer Anfall auf. In kurzen Zwischenräumen folgen noch weitere Anfälle mit stark dyspnoischen Erscheinungen. Nach Verlauf einer weiteren halben Stunde seit der letzten Injektion ist das Tier tot.

Bei der sofort vorgenommenen Sektion fällt die vollständige Totenstarre auf. Die Blase ist gefüllt mit Harn, der nicht nach Thujon riecht, auch nicht nach Veilchen, während alle Organe intensiv nach dem Öl riechen. Makroskopisch. Magen: Im kardialen Teil finden sich sehr zahlreiche punktförmige, ganz frische Blutaustritte, die aller Wahrscheinlichkeit nach zu Geschwüren geworden wären, wenn das Tier länger gelebt hätte, deren Entstehung wohl auf die heftigen Krampfanfälle und die daraus resultierenden Gefässanomalien zurückzuführen ist. Einige weitere Geschwüre sind offenbar nicht erst in den letzten Stunden entstanden, da vertieft und die Schleimhaut durchsetzend. Niere: blutreich. Lunge: Unter der Pleura pulmonalis zahlreiche punktförmige und grössere Blutaustritte, unter dem Einfluss der Krämpfe entstanden. Pleura costalis frei. Herz: äusserlich normal. Uterus: Der noch leicht vergrösserte Uterus, sowie die vergrösserten Milchdrüsen zeigen, dass das Tier vor einiger Zeit geworfen hat.

Mikroskopisch. Niere: Auf dem Längsschnitt der Papille sieht man in einigen Sammelröhren (3 nahe beieinander liegend in einem Gesichtsfeld) grosse über das halbe Gesichtsfeld hin sich erstreckende Zylinder. Rechts und links in den Sammelröhren sind die Epithelien prachtvoll erhalten und nicht lädiert. Da sämtliche Zylinder, ausser homogen erscheinender Masse (Fibrin resp. Hyalin) noch zahlreiche tinktionsfähige Kerne von Epithelzellen einschliessen, so müssen sie aus höher gelegenen Kanalabschnitten stammen. Gefässe der Papille und der Rinde stark mit Blut gefüllt. An einigen Stellen der Rinde Blutaustritte. Da diese neben stark hyperämischen Stellen gelegen, bin ich geneigt, sie nicht als postmortal, etwa durch grobes Anfassen der Niere entstanden, sondern während der heftigen Krampfanfälle, wenn auch kurz vor dem Tode aufgetreten, anzusehen. Manche Zylinder sind bis an die Rinde verfolgbar. Leber wurde nicht untersucht.

Ergebnis: *Der Versuch zeigt, dass auch nach wenigen Injektionen schon heftige epilepsieartige Krämpfe auftreten können, jedenfalls abhängig von dem schnelleren oder langsameren Hineingelangen des Giftes in die Blutbahn, sei es durch Resorption oder durch zufällige Injektion in die Gefässbahn selbst. Bei der Sektion finden sich Blutaustritte unter der Pleura pulmonalis, in der Schleimhaut des Magens und der Niere; hier neben hyperämischen Stellen auch zahlreiche Blutaustritte, die bei Lebzeiten, wenn auch erst kurz vor dem Tode entstanden sind. Endlich finden sich in den Harnkanälchen Zylinder, als Zeichen der Destruktion ihres Epithels durch das hier ausgeschiedene Gift. Im Harn treten gepaarte Glykoronsäuren auf.*

Versuch 4. Ein Kaninchen von 1800 g Körpergewicht erhält zunächst 2 Injektionen à 1,0 ccm Thujon. Das Verhalten bleibt unverändert. Dann wird die Dosis auf 1,5 pro die gesteigert. Nach der 4. Injektion, wo das Tier also 5 g erhalten hat, stellen sich die ersten Krampfanfälle ein, aber noch nicht so intensiv und so oft, dass das Tier zugrunde geht, sondern sich erholt. Zunächst wird noch eine weitere Dosis von 1,5 g pro die gegeben, als aber hier das Verhalten sich nicht ändert, wird auf 2,0 gestiegen. Sofort treten Krämpfe ein, aber nach 6 Stunden hat sich das Tier erholt. Schliesslich werden noch 3 solche Injektionen gemacht, bei der 9. Injektion, nachdem die Gesamtmenge auf 14,0 g, d. h. 7,7 pro kg Körpergewicht gestiegen ist, setzen heftige Krämpfe ein, das Tier fällt auf die Seite, macht in der Seitenlage schwimmartige Bewegungen, atmet sehr angestrengt, Schaum tritt vor das Maul und nach Verlauf einer Viertelstunde ist das Tier den Krämpfen und Erstickung erlegen. Das Gewicht hat um 330 g abgenommen.

Sektion Makroskopisch. Alle Organe riechen stark nach Thujon. Magen: An der kleinen Kurvatur, in der Kardiahälfte ein fast linsengrosser Blutaustritt. Lungen: In der Pleura pulmonalis 2 grössere und mehrere subpleurale Blutungen, Pleura costalis frei von Blutungen. Leber und Nieren: Hier ist makroskopisch keine Veränderung wahrzunehmen.

Mikroskopisch: In der Galle morphotische Elemente als Klumpen sichtbar, die nach dem Zerdrücken sich aus feinkörnigen Massen und etwas grösseren, etwa wie $^1/_2$ Blutkörperchen grossen Gebilden zusammengesetzt erweisen, Zylinderform zeigen sie jedoch nicht. Es ist möglich, dass sie durch das Gift zur Ausscheidung gelangt sind. Da in ihnen jedoch einige Coccidien gefunden werden, so ist es nicht ganz sicher, dass sie toxischen Ursprungs sind. Leber: Die ohne Rücksicht

auf das Fett gehärteten Organstücke zeigen in allen Schnitten hier und da einzelne Stellen, umgewandelt in ovale oder rundliche Hohlgebilde, die nichts enthalten, an denen aber der Kern seitlich noch sichtbar sein kann. Das Ganze macht den Eindruck der sogenannten vakuolären Degeneration. Diese vakuolären Zellen sitzen oft nesterweise beisammen. In der Niere finden sich, namentlich in den Sammelröhren nahe der Papille zahlreiche epitheliale Zylinder, welche sich auf Querschnitten durch die Papille gut erkennen lassen. Man sieht, dass die Epithelien der Sammelröhren durchaus intakt sind. Der Inhalt der Röhren, d. h. die Zylinder, bestehen aus einer homogenen Grundsubstanz, in welche sehr zahlreiche, aber wohlerhaltene Kerne höher gelegener Kanalabschnitte eingebettet sind. Durch Fäulnis können diese Einschlüsse nicht erklärt werden, da die Sektion ganz frisch gemacht wurde.

Weiter wurden Osmiumschnitte der Niere, Leber und Milz angefertigt. Die der Niere zeigen, dass in einzelnen gewundenen Kanälen dem Epithel sehr feinkörnige schwarze Massen eingelagert sind, die als Fett im Sinne des Mikroskopikers anzusprechen sind. In den Osmiumschnitten der Leber sieht man hier und da vakuoläre Degeneration und daneben Fett, aber in geringer Menge. In denen der Milz herdweis neben Hämosiderin, das sehr reichlich vorhanden ist, Massen, die sich mit Osmium feinkörnig geschwärzt haben.

Auch hier geht das Tier, nachdem anfänglich keine besonderen Veränderungen wahrgenommen worden waren, an plötzlich auftretenden heftigen Krämpfen ein. Die Nieren besonders zeigen Veränderungen, nämlich epitheliale Zylinder, und daneben auch Fett, wenn auch in geringer Menge. Ebenso schwärzbare Massen in der Leber, vor allem aber in der Milz, die ausserdem reichlich Hämosiderin enthält, ein Zeichen für den hier obwaltenden Destruktionsprozess.

Gesamtergebnis der Versuche an Kaninchen.

Beim Kaninchen treten wie beim Meerschweinchen Krämpfe epileptiformer Art auf. Beim Tod tritt Schaum vor das Maul; das Tier wird stark dyspnoisch und geht unter Erstickungsanfällen zugrunde, falls Dosen von 2,0 ccm auf einmal subkutan gegeben werden. Bei der Sektion findet man ebenfalls, wie bei Meerschweinchen, Blutungen in der Pleura pulmonalis und in der Schleimhaut des Magens. In der Leber findet sich kleinzellige Infiltration

um die Gefässe neben geringer Ablagerung von Fett in die Leberzellen. In der Galle können sich ähnliche Gebilde finden, wie wir sie beim Hunde kennen lernen werden, jedoch seltener. Im Harn wurde einmal Zucker gefunden, freilich nur in geringen Spuren. Das Thujon wird durch den Harn als gepaarte Glykoronsäure ausgeschieden.

c. Auf den Hund.

Versuch 1. Eine Hündin von 8000 g Gewicht erhält täglich 2 ccm Thujon subkutan appliziert. Anfangs ist in dem Verhalten des Tieres nichts besonderes zu bemerken, es ist munter und frisst gut. Nach der fünften Injektion, also nach Verabreichung von 10,0 ccm Thujon, liegt die Hündin ruhig im Käfig zusammengekauert, schläft viel, ist ganz teilnahmslos und hat auch anscheinend nicht die rechte Fresslust. Das Gewicht ist auf 7560 g herabgegangen; es wird zunächst von weiteren Injektionen abgesehen. Nach einer fünftägigen Unterbrechung werden die Injektionen wieder aufgenommen. Im Laufe der Zeit hat sich in der rechten hinteren Bauchgegend ein Senkungsabszess gebildet, der spontan zum Aufbruch kommt. Nach Desinfektion der Abszesshöhle schliesst sich die Eiterhöhle in einigen Tagen von selbst. Da aber im weiteren Verlaufe an multiplen Stellen wiederum Senkungsabszesse sich erkennen lassen, wird das Tier durch Entbluten getötet. Während längerer als dreiwöchentlicher Dauer des Versuches wurden Krämpfe nicht beobachtet; im Harn wurden gepaarte Glykoronsäure, aber kein Eiweiss und Zucker gefunden. Im ganzen wurden innerhalb 24 Tagen 28,0 g Thujon verabfolgt, d. h. 3,5 g pro kg Körpergewicht.

Sektion. Das Tier wurde durch Entbluten aus der Carotis getötet, die Sektion sofort angeschlossen. Makroskopisch. Das freigelegte Herz schlägt noch einige Minuten, wobei es gute Kontraktionen macht, regelmässig fort. Alle Organe riechen intensiv nach Thujon. Blut im Aussehen nicht verändert, das Tier selbst nicht anämisch Leber: Die Leber zeigt makroskopisch kein von der Norm abweichendes Aussehen. Nieren: Von aussen zeigen die Nieren das Aussehen, als ob eingezogene, verödete Stellen und Herde vorhanden wären. Auf dem Querschnitt erkennt man das gleiche Bild. Die weissen Stellen der Rinde sind deutlich erkennbar und bis ins Mark zu verfolgen, als deutlich keilförmige Herde sichtbar. Magen, Darm, Uterus zeigen keine auffallenden Veränderungen. Der Harn war stets eiweissfrei, auch der kurz vor dem Tode gelassene Urin weist nur äusserst geringe Spuren von Eiweiss auf. Der in der Blase zurückgebliebene Rest zeigt mikroskopisch reichlich Leukocyten und epitheliale Zylinder.

Mikroskopisch. Leber: Um die Gefässe, sowohl um Blutgefässe als auch besonders um die Gallengänge lässt sich eine Anhäufung von Leukocyten wahrnehmen, die in jedem Schnitt vorhanden ist und daher kein zufälliger Befund sein kann. An Gefrierschnitten, gefärbt mit Alkanna, erweist sich die Leber als fetthaltig: es sind zahlreiche Herde vorhanden, wo jede einzelne Leberzelle ganz mit Fett angefüllt ist. Daneben andere Stellen, wo das Fett in den Zellen als feinste Kügelchen enthalten ist. Die Herde sind vorzugsweise in der Peripherie der Acini, doch auch in der Umgebung der Zentralvene fehlt der Prozess nicht ganz. Niere: Auf Längs- und Querschnitten gewundener Harnkanälchen sind deutlich zahlreiche Zylinder bemerkbar, die aus Detritus von Epithelzellen bestehen. Die Wandungen der Kanäle weisen zum Teil schwer geschädigte Epithelien, zum Teil normal erhaltene auf. Neben Epithelialzylindern finden sich auch solche homogener Art. In den Kapselräumen einzelner Glomeruli findet sich zelliges Infiltrat, ja an manchen Stellen ist auch die Umgebung der Kapsel zellig infiltriert. Bei weiterer Durchmusterung der Schnitte zeigt sich, dass die oben beschriebenen Zylinder sich sowohl nach dem Labyrinth zu, als auch nach der Papille zu finden. Ferner sind in allen Schnitten massenweis Herde kleinzelliger Infiltration, ebenfalls in der Rinde als auch nach der Papille zu gelegen. An vereinzelten Stellen sieht man, dass die Infiltration um die Glomeruli herum ihren Anfang nimmt. Der Glomerulus kann dabei zunächst noch ganz normales Aussehen zeigen oder lässt im Kapselraum ebenfalls weisse Blutkörperchen mit oder ohne Fibrin durchsetzt erkennen. Endlich sind noch Stellen vorhanden, wo der Kapselraum überhaupt nicht mehr erkennbar und der Glomerulus selbst sichtbar in bindegewebiger Degeneration begriffen ist. An vier ganz verschiedenen Stücken der Niere zeigen sich deutlich Zylinder, sowohl homogene, als auch solche epithelialer Abstammung. An Gefrierschnitten mit Alkannafärbung sind viele gewundene Kanäle sichtbar, nicht nur an der Grenze von Rinde und Mark, sondern auch bis in die Rinde hinein, deren Epithelien in hohem Grade verfettet sind. Diese Verfettung ist offenbar ganz akut. Sie ergibt, ebenso wie in der Leber, das klassische Bild, wie man es bei einer Phosphor- oder Arsenvergiftung zu sehen bekommt.

Ergebnis: *Bei Dosen von 0,25 pro kg lässt sich bei Lebzeiten ausser multipler Abszessbildung des Unterhautzellgewebes keine besondere Wirkung, insbesondere kein Auftreten von Krämpfen beobachten. Im Harn wird das Thujon mit Glykoronsäure gepaart ausgeschieden. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren und besonders in der Leber zeigen, dass eine Vergiftung mit einem, wenn auch in geringerem Grade wirksamen, aber dem Phosphor qualitativ ähnlichen Gifte vorliegt.*

Versuch 2. Ein Hund von 5700 g Körpergewicht erhält wiederum täglich 2,0 ccm Thujon subkutan injiziert. Nach 17 Injektionen à 2,0 ccm Thujon wird nichts abnormes beobachtet. Die tägliche Dosis wird auf 4,0 ccm gesteigert Nach der vierten Injektion à 4,0 ccm Thujon treten zum erstenmal heftige epileptiforme Krämpfe auf in Anfällen, die sich in kurzen Zwischenräumen in wenigen Minuten wiederholen. Das Tier liegt auf der Seite, macht schwimmartige Bewegungen, unterbrochen durch Erscheinungen, die einem heftigen Schüttelfrost gleichen, ist ganz in Schweiss gebadet, vor den Mund tritt Schaum, Harn und Kot gehen spontan ab. Dreimal erholt sich das Tier. Am nächsten Tage nach der fünften Injektion, wo erst 20 Minuten seit der Injektion verflossen sind, setzen wiederum Krämpfe ein unter dem gleichen Bilde der Erscheinungen. Der Harn geht wiederum spontan ab, es werden schwarzbraune Massen in Klümpchen entleert, die sich mikroskopisch aus zelligen Gebilden zusammengesetzt erweisen. Um eine Blutreaktion anzustellen, war die Menge leider zu gering. Im übrigen zeigte der Harn nach längerem Erhitzen am Rückflusskühler mit verdünnter Salzsäure deutliche Reduktion der Fehlingschen Lösung. Zucker war nicht vorhanden, die Gärprobe fiel negativ aus, Eiweiss konnte nicht nachgewiesen werden. Der zuletzt gelassene und auch der in der Blase verbliebene Rest reduzierte Fehlingsche Lösung direkt. Im ganzen wurden 54,0 g Thujon injiziert innerhalb 30 Tagen, 17 Dosen à 2,0 ccm und 5 Dosen à 4,0 ccm, d. h. insgesamt 9,47 g pro Kilo Körpergewicht.

Sektion. Der Hund wird durch Entbluten aus der Carotis getötet. Das Gewicht beträgt 4700 g. Unter der Haut des Bauches linkerseits ein etwa kleinapfelgrosser Senkungsabszess. Die Haut ist im allgemeinen infolge der adhäsiven Entzündung des Unterhautzellgewebes fester angeheftet, als ursprünglich in normaler Weise, sie lässt sich nicht mehr so gut wie zu Anfang in Falten emporheben. Makroskopisch zeigen Leber und Nieren kein besonders abnormes Aussehen. Im ganzen Intestinaltraktus nur Hyperämie geringen Grades wahrnehmbar. In der Harnblase zeigt die Schleimhaut eine stecknadelkopfgrosse Stelle, die den Eindruck einer frisch stattgehabten Blutung macht. In der Galle sind makroskopisch morphotische Elemente von länglich fadenförmiger Gestalt sichtbar, die schwärzer als die übrige Galle gefärbt erscheinen und zu Boden gesunken sind. Sie entleeren sich aus der mit der Schere eröffneten Gallenblase neben der gelb-grünlich verfärbten Galle ohne jeden Druck und sind also nicht durch mechanischen Druck auf die Leber in die Gallenblase befördert worden.

Mikroskopisch erweisen sich diese Gebilde als Gallengangszylinder, die so lang sind, dass sie bei 300facher Vergrösserung nahezu zwei Gesichtsfelder füllen. Sie bestehen aus feinen Körnchen und Kügelchen, die Kügelchen sind farblos, die Körnchen dagegen gelblich verfärbt.

Einige Zylinder haben noch eine Art Lumen, d. h. dass sie aus degenerierten Gallengangsepithelien entstanden sind, deren Form sie noch deutlich bewahrt haben. Dichotome Gabelungen sind nichts seltenes. Ausser diesen Zylindern sind noch einzelne längliche Gebilde erkennbar, die wie Epithelien aus Gallengängen aussehen. Endlich sieht man noch spärliche Gebilde, die sich wie Leukocyten ausnehmen. Die oben erwähnten farblosen Kügelchen färben sich mit Alkanna deutlich leuchtend rot, wodurch ihre Fettnatur als bewiesen anzusehen ist. Leber: In der Leber liessen sich frisch an Gefrierschnitten, nach Alkannafärbung, an vereinzelten Stellen Verfettungen nachweisen. An vielen Stellen aber kleinzellige Infiltration um die Gefässe und Gallengänge herum, sowie eine fast völlige Destruktion des Epithels der Gallengänge nachweisbar, so dass die Gallengänge nur mit Mühe als solche erkannt werden konnten. Ihr Lumen war in den meisten Fällen ausgefüllt mit Massen, die an Fibrinfäden erinnerten und aus denen wohl die in der entleerten Galle beobachteten zylindrischen Gebilde sich herschreiben mögen. Die Leberzellen zeigen zumeist ein normales Aussehen mit gut erhaltenem Kern. Fast in jedem Schnitt sieht man zwischen den Leberzellen hier und da körnige Gebilde zum Teil von der Grösse eines Blutkörperchens, vereinzelt und dann wieder an anderen Stellen zu grösseren Massen zusammengeballt, wie Destruktionsprodukte zugrunde gegangener Blutkörperchen aussehend, etwa wie man sie bei der Siderosis anzutreffen pflegt. Führt man die Berlinerblaureaktion aus, so sieht man, dass die erwähnten Massen und Kügelchen die Blaufärbung annehmen, also aus Eisenoxyd bestehen oder dasselbe jedenfalls locker gebunden enthalten. Damit ist dargetan, dass hier ein Destruktionsprozess obwaltet. In einzelnen Harnkanälchen der Niere deutliche Blutaustritte, Hämorrhagien.

Ergebnis: *Dieser Versuch zeigt, dass auch beim Hunde das gleiche Bild der Krämpfe, wie wir es an den anderen Tieren gesehen, sich entwickeln kann. Ausserdem sind in der Leber und den Nieren Veränderungen anzutreffen, die auf eine Schädigung des Epithels der Gallengänge und Harnkanäle, sowie auf Destruktionsprozesse der Blutkörperchen hinweisen.*

Versuch 4. Eine Hündin von 9500 g Körpergewicht erhält 2,0 ccm Thujon subkutan unter die Rückenhaut injiziert. Während 14 Tage, wo täglich injiziert wird, zeigt das Tier keine wesentlichen Veränderungen in seinem Verhalten. Plötzlich bei der zwölften Injektion, nach Verabreichung von 24,0 ccm insgesamt, treten sofort nach der Injektion, wobei das Tier mit kurzen Unterbrechungen schreit, heftige tetanische Krämpfe auf; das Tier fällt auf die Seite,

wirft den Kopf in den Nacken, Schaum tritt vor das Maul, heftiger Trismus kommt hinzu, der Urin geht spontan ab und binnen wenigen Minuten ist das Tier zugrunde gegangen. Die Atmung war vor dem Tode stark beschleunigt, nach dem Tode tritt alsbald vollkommene Totenstarre ein. Im Harn war Glykoronsäure nachweisbar. Innerhalb 14 Tage bekam das Tier 24,0 ccm Thujon subkutan, d. h. 2,5 g pro Kilo Körpergewicht.

Die Sektion wird sofort angeschlossen. Unter der Haut der Hinterbauchgegend seitlich eine kleinapfelgrosse Cyste, die auf Einschneiden reichliche Mengen eines rötlichen, mit Blut untermischten Eiters entleert, der nicht riecht. In der Gallenblase wenig dickflüssige, fast breiförmige Galle, aus kleinen Partikelchen bestehend, von weisser Farbe, unregelmässiger Gestalt, einige auch von Zylinderform. Unter dem Mikroskop sieht man bei starker Vergrösserung zahlreiche Fetttröpfchen, die sich mit Alkanna verfärben. Nieren: Kapsel gut abziehbar, von aussen zeigt die Niere das Aussehen, als ob hier und da verödete Stellen vorhanden, von weisser Farbe, überhaupt im ganzen ein fleckiges Aussehen. Magen: zahlreiche frische und alte Blutungen, daneben auch kleinere und grössere Substanzverluste in der Schleimhaut. Nahe dem Pylorus ein altes, etwa linsengrosses Geschwür mit glattem, schon gereinigtem Grunde. Lungen: in der Pleura pulmonalis zahlreiche Blutungen, über die ganze Lungenoberfläche unregelmässig zerstreut. Harnblase: leer. Niere: in der Niere sieht man, dass namentlich in den geraden Harnkanälchen und zwar in dem obersten Drittel stellenweise die Epithelien sich mit Osmium gefärbt haben und aus lauter Kügelchen bestehen, die von der normalen epithelialen Struktur nichts mehr erkennen lassen. Gewundene Kanälchen sind nur vereinzelt von dem Prozess befallen, jedoch auch in jedem Schnitte nachweisbar. Milz: in der Milz reichlich Hämosiderin, in feinen Körnchen, sowie in gröberen rundlichen Klumpen. Leber: die vorher der Alkoholbehandlung unterzogene Leber lässt jetzt fast gar kein Fett mehr erkennen (in Gefrierschnitten reichlich mit Alkanna färbbare Fettkügelchen stellenweise zerstreut, an anderen Stellen wieder häufiger anzutreffen), da es durch diese Behandlungsmethode extrahiert worden ist. Um so besser aber sieht man die durch Entfernung des Fettes entstandenen Vakuolen, die an manchen Stellen so zahlreich sind, dass dies wohl kaum noch als normal aufgefasst werden kann. Die Leberzellen sind an diesen Stellen fast völlig geschwunden, bis auf einen schmalen Ring, der eben noch sichtbar. Diese verfetteten Zellen finden sich namentlich da, wo die Läppchen zusammenstossen, also in der Peripherie. Selbst an den Stellen, wo es nicht zur Bildung von Fettkugeln gekommen ist, sieht man doch ganz kleine Vakuolen, wie sie für die vakuoläre Degeneration charakteristisch sind.

Aus diesem Versuch ergibt sich, dass auch Dosen von 2,0 ccm pro die, längere Zeit hindurch gegeben, plötzlich den Tod des Tieres herbeizuführen vermögen, wahrscheinlich infolge der Kumulationswirkung des Thujons, die hier ganz besonders deutlich zum Ausdruck kommt. Die postmortalen Veränderungen in den grossen Drüsen sind die gleichen wie die in den übrigen Versuchen gefundenen, ebenso wie dort mehr oder weniger erinnernd an das klassische Bild der Phosphorvergiftung.

Gesamtergebnis der Versuche an Hunden.

Das Thujon bewirkt adhäsive Entzündung des Unterhautzellgewebes, die bis zur Abszessbildung gehen kann, eine wohl sterile Eiterung ebenso wie Terpentinöl, nur nicht so intensiv. Bei Lebzeiten der Tiere ist das Bild der Erscheinungen das gleiche, doch treten die Krämpfe zuweilen erst bei grösseren Dosen auf. In der Galle ist das Auftreten Brauerscher Zylinder bemerkenswert, die zum Teil Fettköpfchen, zum Teil zellige Elemente, zum Teil Detritus enthalten. Im Leberparenchym neben geringen Degenerationserscheinungen, kleinzellige Infiltration um die Gefässe sowie um die Gallengänge und Einlagerung von Fett in Körnchen- und Kugelform in die Substanz der Leberzellen. Alle Gefässe sind stark mit Blut angefüllt. Ferner sieht man hier und da kleinere und grössere Klumpen von bräunlicher Farbe, die deutlich Eisenreaktion geben. Solche Klumpen sind bei Destruktionsprozessen des Blutes in der Leber häufig anzutreffen. In der Niere kommen vereinzelte Blutungen in die Harnkanälchen, daneben Zylinder vor, teils homogener Art, teils epithelialer Natur. Im Harn Auftreten gepaarter Glykoronsäure, Eiweiss nur in Spuren, Zucker nie nachweisbar.

9. Wirkung des Myristicins auf Säugetiere.

a. Auf Meerschweinchen.

Versuch 1. Ein Meerschweinchen, 500 g, erhält binnen 6 Tagen einen Tag um den andern p. d. 0,5 ccm subkutan injiziert. Bei

Lebzeiten treten, abgesehen von leichten Reizerscheinungen, hauptsächlich Lähmungserscheinungen: Nachschleppen der hinteren Extremitäten, auf. Die Temperatur geht auffallend herunter; am 6. Tage stirbt das Tier. Gesamte Giftmenge 3,0 ccm pro kg Tier.

Sektion: Im Magen, namentlich um die grosse Kurvatur herum, zahlreiche linsengrosse und noch grössere Blutaustritte, die die ganze Magenwand durchsetzen. In der Leber werden keine Parasiten gefunden. makroskopisch keine auffallende Veränderung sichtbar. Die Galle ist stark hämoglobinhaltig, spektroskopisch deutlich. Das eine Horn des Uterus enthält zwei mit Blut durchsetzte Föten. In den Lungen nicht nur subpleurale Blutungen, sondern überall von solchen durchsetzt. Im rechten Herzen ausgedehnte Blutcoagula, das linke kontrahiert. Im Darm keine Veränderungen.

Mikroskopisch zeigt die Niere vereinzelt Blutaustritte in das Gewebe. Die Leber zeigt in allen Lappen vacuoläre Degeneration und enorme Mengen mit Osmium sich schwarz färbender rundlicher Gebilde.

Ergebnis: *3malige Injektion von 0,5 ccm binnen 6 Tagen wirkte tödlich. Bei Lebzeiten leichte Reizerscheinungen, hauptsächlich Lähmungserscheinungen. Postmortal finden sich makroskopisch Blutaustritte in Magen und Lunge, ebenso mikroskopisch erkennbar in der Niere. In der Leber vacuoläre Degeneration stärkeren Grades in drei verschiedenen Stücken nachweisbar, daneben reichlich mit Osmium färbbare Substanz: Fett. Galle hämoglobinhaltig.*

Versuch 2. Ein zweites Meerschweinchen, 500 g, erhält einen Tag um den andern wiederum p. d. 0,5 ccm subkutan injiziert. Nach 6 Injektionen innerhalb von 14 Tagen wird es eines Morgens tot aufgefunden. Bei Lebzeiten deutlicher Trismus vorhanden und Nachschleppen der hinteren Extremitäten. Gesamte Giftmenge 6 ccm pro kg Tier.

Sektion: Im Magen viele linsenförmige und einige grössere Blutaustritte über die ganze Fläche unregelmässig verteilt. ebenso durch das ganze Lungengewebe. Leber und Nieren makroskopisch ohne Veränderungen, mikroskopisch nicht untersucht.

Ergebnis: *Verlauf und Befund der gleiche wie bei 1.*

Versuch 3. Ein drittes Meerschweinchen, 500 g. erhält wiederum 0,5 ccm subkutan appliziert. Da keine Veränderungen im Verlaufe von einigen Tagen in die Erscheinung treten, werden nach 4 Tagen nochmals 5 ccm injiziert. Am nächstfolgenden Morgen wird das Tier tot aufgefunden, die Sektion sofort angeschlossen.

Das Tier ist schwanger, Abort war nicht erfolgt. Die Früchte stehen etwa in der Hälfte der Schwangerschaftszeit, ein Fötus

ist schon frühzeitiger abgestorben. Im Schafwasser kein Bluterguss. Dickdarm nicht entzündet, enthält feste Kotballen. Blinddarm enthält den normalen chlorophyllhaltigen Kot. Der obere Dünndarm ist normal, Inhalt hellgelb. Der mittlere und untere Teil des Dünndarms sieht von aussen schon rötlich aus, enthält auch blutigen Inhalt: Flächenblutung. Der Magen wird an der kl. Kurvatur geöffnet und ist reichlich mit Futter gefüllt. Um die grosse Kurvatur herum, aber auch im übrigen Teil der Magenwandung, finden sich mehrere bis linsengrosse Blutaustritte, z. T. deutlich ulcerös. Leber und Nieren dem Aussehen nach normal. In den Nebennieren einige punktförmige Blutungen wahrnehmbar. Gallenblase nicht auffallend gefüllt, von normalem Inhalt. Lunge von Blutaustritten durchsetzt.

Mikroskopisch weist die Niere, abgesehen von einer etwas stärkeren Füllung der Kapillaren, keine groben Veränderungen auf. Die Leber ist deutlich herdweise, besonders um die Gefässe herum, verändert in der Weise, dass an den mit Osmium behandelten Schnitten kleine und grössere rundliche schwarze Gebilde, an den mit Alkohol entfetteten und mit Hämalaun gefärbten Schnitten an ihrer Stelle vacuoläre Degeneration erkennbar ist.

Ergebnis: *Lunge von Blutaustritten durchsetzt; im Magen, namentlich um die grosse Kurvatur herum, zahlreiche Blutaustritte, z. T. ulcerös; im Dünndarm teilweise Flächenblutung. Niere sowie Leber dem Aussehen nach normal, mikroskopisch aber deutlich vacuoläre Degeneration und Verfettung.*

Gesamtergebnis der Versuche mit Myristicin an Meerschweinchen.

Bei Lebzeiten stellen sich allmählich Lähmungserscheinungen, besonders an den hinteren Extremitäten, ein, denen alsbald der Tod folgt. Pathologisch-anatomisch: Blutaustritte in Lungen und Nieren, namentlich aber in der Magenschleimhaut, hier zum Teil ulcerös. In der Leber neben vacuolärer Degeneration reichlich Fett, durch Osmium färbbar.

b) auf Kaninchen.

Versuch 1. Ein Kaninchen, 1700 g, erhält täglich 1,0 ccm M. subkutan. Anfangs sind keine Veränderungen in dem Verhalten des Tieres zu bemerken, allmählich wird das Tier ruhiger, sitzt in einer Ecke im Käfig da und zeigt keine Fresslust mehr. Nach der zweiten Injektion

stellen sich Lähmungserscheinungen an den hinteren Extremitäten ein; das Tier liegt fortwährend auf einer Seite, macht vereinzelte Schwimmbewegungen, abwechselnd mit leichten Zuckungen der gesamten Muskulatur. Zähneknirschen und Trismus sind andeutungsweise vorhanden. Die Herzaktion ist bis kurz vor dem Tode, der nach der 3. Injektion erfolgte, normal. Gesamtgiftmenge: 3 Inj. à 1,0 ccm, d. h. 1,76 pro kg Tier.

Sektion: Das Herz schlägt auch nach Herausnahme aus dem Körper noch eine Zeit lang fort. In der Pleura pulmonal. zahlreiche kleine Blutungen. Der Magen ist prall mit Futter gefüllt, in der Mitte der grossen Kurvatur ein frisches Ulcus, dessen Umgebung braunrot verfärbt, zum Zeichen, dass hier eine profuse Blutung statthatte. Die Leber ist von hellgelber bis lehmgelber Farbe im Aussehen vergleichbar mit einer Leber bei stattgehabter Phosphorvergiftung; frei von Parasiten. Nieren makroskop. unverändert.

Mikroskopish weist die Leber intensive kleinzellige Infiltration um die Gefässe und Gallengänge auf, daneben hier und da deutliche Koagulationsnekrosen, Kernschwund sowie sogenannte Karyorhexis. Mit Osmium lassen sich in den Zellen sehr kleine, aber zahlreiche Körnchen schwarz färben. Die Niere ist ohne besondere pathologische Veränderungen; die Papille normal.

Versuch 2. Kaninchen, 1800 g, erhält wiederum täglich 1,0 ccm subkutan injiziert. Nach der ersten Injektion ist das Verhalten des Tieres unverändert, die Fresslust ist scheinbar zunächst gesteigert. Nach der zweiten Injektion hört das Tier jedoch bald auf zu fressen, sitzt mit dem Kopf vom Futter abgewandt da und liegt später auf der Seite, bis am nächsten Tag das Tier tot aufgefunden wird. Gesamtmenge des verabfolgten Myristicins 2,0 ccm, d. h. 1,11 pr. kg Tier.

Sektion: Im Magen an der kleinen Kurvatur, nahe der Speiseröhre finden sich sehr zahlreiche, punktförmige bis stecknadelkopfgrosse Blutaustritte, sowohl auf der Höhe der Falten, als auch in den anderen Teilen des Magens zwischen den Falten. Leber und Nieren makroskop. ohne Veränderungen.

Mikroskopisch sieht man in der Leber zahlreiche Herde, ziemlich scharf gegen die Umgebung durch kleinzellige Infiltration abgegrenzt. In diesen Herden sind die Kerne der einzelnen Zellen nicht mehr tingierbar. Das Ganze macht den Eindruck der Koagulationsnekrose. Daneben beginnende vacuoläre Degeneration.

Versuch 3. Kaninchen, 1500 g, erhält täglich 1,0 ccm Myristicin subkutan. Nach der zweiten Injektion liegt das Tier bald wie narkotisiert auf der Seite. Trotzdem das Herz kräftig schlägt, der Puls normal ist, die Zirkulation vorzüglich, ist die Temperatur herabgesetzt (34,4). Das Tier erwacht nicht wieder aus der Narkose.

Die Sektion wird sofort nach dem Tode angeschlossen. Die

beiden Lungen sind auf allen Seiten mit subpluralen Blutaustritten übersät, ebenso finden sich auch auf Querschnitten, die durch die verschiedenen Lappen gelegt werden, frische und auch einige ältere Blutaustritte. Der Magen ist prall mit Futter gefüllt, nach dessen vorsichtiger Entfernung, etwa in der Mitte der kleinen Kurvatur, eine grosse Blutung sichtbar wird, an die sich, nicht weit davon entfernt, eine zweite kleinere anschliesst. In der Nähe des Pylorus eine ältere, etwa vor 24 Stunden entstandene Blutung; ausserdem hier und da eine Reihe punktförmiger Blutaustritte um die kleine Kurvatur herum gelegen. Die Leber ist vollkommen frei von Parasiten, nirgends sieht man Einziehungen, Verkalkungen; sie macht aber den Eindruck einer typischen atrophischen Muskatnussleber; jedes Läppchen ist gekennzeichnet durch sein deutlich eingezogenes Zentrum. Die Papille der Niere ist nicht weiss wie normalerweise, sondern ausgesprochen hämorrhagisch. Im Proc. vermiformis sind ebenfalls bis zur Spitze mehrere Blutaustritte erkennbar.

Mikroskopisch erkennt man in der Leber kleinzellige Infiltration um Gefässe und Gallengänge. In den Leberzellen finden sich in vielen Zellen 2 Kerne dicht nebeneinander liegend, als ob sie eben durch Teilung entstanden wären; in den mit Osmium behandelten Schnitten sieht man zahlreiche kleine und grössere, rundliche Gebilde von schwarzer Farbe und der Grösse der Zellkerne, namentlich in der Peripherie des einzelnen Acinus. In der Niere erkennt man in den breiteren Harnkanälchen, in den Sammelröhren sowie in den einzelnen Henleschen Schleifen gut konservierte rote Blutkörperchen, die das Lumen ganz ausfüllen. Offenbar hat an mehreren Stellen eine Hämorrhagie in das secernierende Parenchym stattgefunden. Die Struktur des Gewebes ist überall erhalten; eigentliche Zylinder sind nirgends zu finden.

Versuch 4. Einem Kaninchen, 2200 g, wird abermals 1,0 ccm Myristicin subkutan injiciert und am folgenden Tage abermals. Die Erscheinungen sind die gleichen wie bisher beobachteten. Zunächst sinkt die anfangs noch normal bleibende Fresslust mehr und mehr, bis sie dann ganz aufhört bei der gleichzeitig sich einstellenden Narkose. Das Tier liegt auf der Seite; Puls und Atmung normal, Temperatur herabgesetzt. Das Tier wird getötet.

Die Lungen sind ganz durchsetzt von Blutungen, die zum Teil an der Oberfläche sichtbar sind, zum Teil aber auch in die Tiefe dringen.

Die Leber ist auffallend blass, sehr erinnernd an den für eine stattgehabte Phosphor-Vergiftung typischen Befund.

Die Nieren zeigen eine auffallend blasse Farbe; von Blutungen nichts wahrnehmbar, ebenso nichts im Magen. Das Herz schlägt am Langendorffschen Apparate noch gut zum Zeichen, dass das Gift keine primäre Herzlähmung, sondern den Tod zentral bedingt.

Mikroskopisch zeigt die Niere, abgesehen von einigen hya-

linen Zylindern nichts besonderes. Die Leber zeigt auch mikroskopisch einen dem makroskopischen Aussehen durchaus entsprechenden Befund: hochgradige vacuoläre Degeneration und deutlich ausgesprochene Caryorhexis. In Schnitten mit Sudanfärbung erkennt man ausserordentliche Fettmengen teils in Form feinster Körnchen, teils als grössere, durch Konfluenz entstandene Kugeln, besonders in der Peripherie des Acinus, obgleich das Gewebe um die Zentralvene herum keineswegs von Verfettung frei ist, so dass man hier wohl die einzelnen Zellen noch deutlich erkennen kann, während in der Peripherie des Acinus vor Fett kaum etwas zu erkennen ist; der Kern ist jedoch überall wohl erhalten. Die Kupferschen Sternzellen sind ebenfalls zum Teil mit Fett angefüllt. Die Gallengänge sind normal.

Versuch 5. Ein Kaninchen, 1300 g, erhält abermals 1,0 ccm subkutan injiziert. Die erste Injektion wird, ohne weitere Erscheinungen hervorzurufen, gut vertragen. Es werden im Laufe von 6 Tagen noch zweite weitere Injektionen gemacht. Schliesslich sitzt das Tier still im Käfig da, die hinteren Extremitäten sind gelähmt, der Kopf macht pendelnde Bewegungen; tiefe Narkose ist eingetreten, der alsbald der Tod folgt.

Sektion. Unter der Haut an der Einstichstelle keine Veränderungen. Bei Eröffnung der Bauchhöhle wird die Harnblase verletzt. In der Harnblase mehrere linsenförmige Blutaustritte. Ein Drittel des oberen Dünndarms sieht von aussen stark injiziert aus; an einzelnen Stellen ist die Hyperämie in Blutaustritte übergegangen, der im Darm enthaltene Schleim ist aber noch frei von Blut. Mesenterialdrüsen zum Teil markig infiltriert. Proc. vermiformis nicht hyperämisch. Pankreas von Blutungen durchsetzt. Die Magenschleimhaut zeigt um die kleine Kurvatur herum, stets in der Nähe eines Gefässes zahlreiche kleine stecknadelkopfgrosse Blutaustritte, ebenso solche in der Pylorusgegend. Lebergewebe brüchiger als normal, von lehmgelber Farbe, deutliche Läppchenzeichnung. Nieren von aussen nicht auffallend verändert. Marksubstanz auf dem Querschnitt gerötet. L. Lunge frei von Veränderungen. In der r. Lunge ist ein halber Lappen ganz mit Blut gefüllt, luftleer, so dass er in Wasser gebracht, darin untersinkt. Das l. Herz ist zusammengezogen, enthält fast nichts: das r. Herz enthält flüssiges Blut: unter dem Endokard keine Blutung.

Mikroskop. findet man in den Sammelröhren der Niere, deren Epithel prachtvoll erhalten ist, zahlreiche Zylinder, die aus morphotischen Gebilden bestehen, zum Teil abgestossene Epithelien höherer Kanalabschnitte, zum Teil in homogen. Grundsubstanz eingelagerte Kerne. Weiter finden sich in den Henleschen Schleifen, namentlich in ihrem engeren Teil die Wandungen teilweise verkalkt, zum Teil auch das Lumen durch Schollen von Kalk verstopft. Hyaline Zylinder nicht vorhanden.

In der Leber, auf welche sich Fig. 1—4 beziehen, sieht man bei schwacher Vergrösserung auffallende Erweiterung der Zentralvene. In der Peripherie jedes Acinus finden sich Austritte von roten Blutkörperchen und gleichzeitig Rundzellen. Ferner ist am Rande jedes Läppchens vacuoläre Degeneration, wofern die Schnitte in der gewöhnlichen Weise gehärtet sind, während bei Osmiumbehandlung, entsprechend diesen Vacuolen intensive Schwarzfärbung eingetreten ist. Die Gallengänge sind schön erhalten, ihr Epithel ist normal. Herzmuskel und Lymphdrüsen normal.

Gesamtergebnis der Versuche mit Myristicin an Kaninchen.

Bei kurzdauernder subkutaner Vergiftung zeigen die Tiere:

1) Bei Lebzeiten: Lähmungserscheinungen des Zentralnervensystems mit Sinken der Temperatur einhergehend. Der Tod erfolgt ohne Krämpfe; er ist zentral bedingt, kein Herztod.

2) Post mortem: Makroskopisch sichtbar Blutaustritte in Magen- und Darmschleimhaut, in die Lungen, zuweilen auch in die Pleuren. Mikroskopisch: zuweilen Blutaustritte in die Harnkanälchen, besonders nach der Papille zu. In der Leber Degenerationserscheinungen, wie Koagulationsnekrosen, vacuoläre Zerklüftung des Protoplasmas, Karyorhexis nebst reichem Vorhandensein von Fett, deutlich erinnernd an eine ev. stattgehabte Phosphorvergiftung.

II. Wirkung des Isomyristicins auf Säugetiere.

Die Versuche wurden an Meerschweinchen und Kaninchen angestellt. Zunächst schien das Isomyristicin eine bedeutend geringere Giftigkeit zu besitzen, da die Tiere, ohne irgend welche erhebliche Erscheinungen, abgesehen von einer Somnolenz geringen Grades, zu zeigen, bei Lebzeiten 6—7 Injektionen zu je 0,5 ccm (Meerschweinchen), resp. zu je 1,0 ccm (Kaninchen) vertrugen. Anfangs wurde das Isomyristicin, dessen Schmelzpunkt bei 45° C. liegt, solange der Wasserbadtemperatur ausgesetzt, so dass es eben zu schmelzen anfing und dann sofort injiziert, bevor es wieder

kristallisierte, wodurch die Möglichkeit gegeben war, dass es bei der Körpertemperatur der Tiere noch flüssig bleiben würde und somit besser zur Resorption gelangte; später wurde es in fettem Öl suspendiert (1 : 2) und so injiziert. In allen Fällen war jedoch das Ergebnis das gleiche: fast die ganze Menge des verabfolgten Isomyristicins fand sich unresorbiert, teils zu grossen kristallinischen Klumpen zusammengeballt, teils in Form der Öllösung, unter der Haut wieder; es war also binnen mehreren Tagen die Resorption keine vollständige gewesen. Infolgedessen liess sich inbezug auf die Giftigkeit ein quantitativer Schluss nicht ziehen. Aus der Reihe der Versuche will ich einen ausführlich anführen, zu dessen Erläuterung die Figuren 5 und 6 dienen mögen:

Ein Meerschweinchen, 620 g, erhält im Verlaufe von ca. 3 Wochen mit kurzen Unterbrechungen 7 Injektionen à 0,5 ccm subkutan. Nach der 7. Injektion wird ausgesetzt, da das Tier nicht mehr frisst, teilnahmslos und matt dasitzt. Am folgenden Tage erweisen sich die hinteren Extremitäten zwar nicht gelähmt, aber völlig ataktisch, so dass das Tier beim Versuch zu stehen, auf die Seite fällt. Die vorderen Extremitäten sind noch gut bewegbar. Herz und Atmung sind normal. Das Gewicht des Tieres ist auf 450 herabgegangen, also innerhalb 3 Wochen eine Gewichtsabnahme von 170 g. Das Tier wird durch Entbluten getötet.

Die Sektion wird sofort angeschlossen: Unter der Haut findet sich an den Einstichstellen die Substanz in grossen Klumpen, aus schneeweissen Kristallen bestehend, unresorbiert zum grössten Teil vor. Die Umgebung der Einstichstelle ist nicht im geringsten Grade entzündlich verändert. Im Magen sieht man schon von aussen in der Gegend der grossen Kurvatur ein linsengrosses Ulcus. Die Schleimhaut zeigt nach Entfernung des vorhandenen Futters das Ulcus von Stecknadelkopfgrösse mit Hämorrhagie der Umgebung, daneben mehrere kleinere, ebenfalls an der grossen Kurvatur gelegen. Der Darm ist normal. Die Leber ist, da das Tier entblutet wurde, blass. Die Lungen sind von Blutaustritten durchsetzt, nicht nur subpleural, sondern auch solche mehr in die Tiefe gehend. Nieren makroskopisch unverändert. Nebennieren von punktförmigen Blutaustritten durchsetzt.

Mikroskopisch sieht man an den mit Hämalaun gefärbten Schnitten der Leber hier und da Herde, die sich dunkler als ihre Um-

gebung gefärbt haben. Bei stärkerer Vergrösserung erkennt man, dass hier relative Kernanhäufung stattgefunden hat, da die Zellen wie durch fettige Degeneration geschwunden sind. Die Kerne sind alle gut erhalten, von normaler Grösse, an einigen Stellen leicht gequollen. Das Protoplasma ist vacuolär zerklüftet.

An Karminschnitten das gleiche Bild: namentlich vacuoläre Degeneration. Ferner hier und da Schollen von Hämosiderin; jede Scholle zusammengesetzt aus kleinen und kleinsten Kügelchen, die dem Ganzen ein rostbraunes Aussehen verleihen.

An Sudanschnitten erkennt man besonders die Peripherie des Acinus als verfettet, so dass man vor Fetttropfen das Gewebe kaum erkennen kann. Nach der Zentralvene zu ist die Fetteinlagerung zwar geringer, aber noch in der direkt an die Zentralvene stossenden Zellreihe Fettkugeln vorhanden, hier sind auch die Zellkerne noch vorhanden und als normal kenntlich. In der Peripherie findet sich das Fett in Form grosser, den Zellkern bei weitem an Grösse übertreffenden Kugeln, als auch in Form ganz feiner Körnchen. An vielen Stellen liegt eine solche Kugel gerade über dem Zellkern, so dass es den Eindruck macht, dass dieser selbst der Verfettung anheim gefallen wäre, was aber, wie aus anderen Stellen hervorgeht, nicht der Fall ist. Ebenso hat in die Sternzellen hier und da Fetteinlagerung stattgefunden.

An Osmiumschnitten sieht man sämtliche Leberläppchen mit schwarzen Kugeln nnd Klümpchen erfüllt.

Das Ganze stimmt mit dem Bilde der Myristicinvergiftung überein und ähnelt hier wie da einer ev. stattgehabten Phosphorvergiftung durchaus.

Gesamtergebnis der Versuche mit Isomyristicin an Säugetieren.

Isomyristicin verhält sich, abgesehen von der schwereren Resorbierbarkeit, gerade so wie das Myristicin. Es verändert weniger die Nieren als die Leber, und zwar unter Erscheinungen, wie sie bei einer stattgehabten Phosphorvergiftung eintreten würden.

J. Schluss.

Die in vorstehender Arbeit angestellten Versuche sind nach mehreren Richtungen hin bemerkenswert:

Erstens rein chemisch sind die von mir angestellten Reaktionen mit Thujon recht interessant, denn sie zeigen,

dass dem Thujon und zwar nur ihm allein, aber nicht den anderen untersuchten Stoffen ein starkes Oxydationsvermögen zukommt, das sich darin ausspricht, dass aus dem Jodkali Jod abgespalten wird, indem sich wahrscheinlich zunächst ein Teil des Jodkaliums in jodsaures Kalium umwandelt, die nun wieder beide aufeinander unter Abspaltung von Jod reagieren. Gegen Jodsäure zeigt sich aus diesem Grunde Thujon indifferent. Anders dagegen das Myristicin und Isomyristicin, die auf Jodsäure jodabspaltend wirken, auf Jodkalium aber ohne jede Einwirkung sind. Zur Erkennung von Thujon, Myristicin, sowie Isomyristicin ist das Verhalten zur Trichloressigsäure charakteristisch.

Zweitens besitzt das Thujon und zwar nur wiederum dieses die Fähigkeit, protoplasmatische Gebilde (isolierte Zellen), auch Eiweisslösungen chemisch in einer Weise umzuwandeln, die auf Alterationen tiefgreifender Art schliessen lassen. Es ist wahrscheinlich, dass ausser der oxydativen Wirkung auch noch die lecithinlösende Kraft, die allen ätherischen Ölen zukommt, hier eine Rolle spielt. Ob die leukotaktische Wirkung damit zusammenhängt, ist noch unerwiesen, aber ebenfalls denkbar. Da das Blut aus Eiweissstoffen besteht, so ist selbstverständlich, dass auch das Blut von Thujon Veränderungen erfährt und zwar das Serum sowohl als auch die Blutkörperchen und endlich auch die Lösung des Blutfarbstoffs selbst: das Serum wird flockig gefällt; die Blutkörperchen werden unter Agglutination des Stromas hämolysiert; der in Lösung gegangene Blutfarbstoff wird unter Bildung von Methaemoglobin sepiabraun verfärbt. Dem Myristicin, Isomyristicin, sowie Apiol kommen diese Wirkungen nicht zu.

Drittens macht das Thujon, sowie Myristicin und Isomyristicin in pathologisch-anatomischer Hinsicht unzweifelhaft eigenartige Veränderungen. Das wichtigste Organ, das durch diese Veränderungen betroffen wird, ist

die Leber, die in einer Weise verändert wird, die gleich der Pulegonvergiftung an Phosphorvergiftung erinnert unter dem Bilde der vacuolären Degeneration und massenhafter Fetteinlagerung. Eine weitere pathologisch-anatomische Veränderung der Leber, namentlich bei der Thujonvergiftung, hängt mit dem Zugrundegehen grösserer Mengen von Blutkörperchen zusammen und besteht in Ablagerung eisenhaltiger Schlacken dieses Destruktionsprozesses. Die von mir bei der Thujonvergiftung mehrfach beobachteten Blutungen in die Pleuren und die Magenschleimhaut war ich geneigt, auf Rechnung der heftigen Krämpfe zu setzen. Da ich die Blutungen aber auch beim Myristicin und Isomyristicin gefunden habe, beide Substanzen, die keine Krämpfe verursachen, so muss ich die Blutungen wenigstens bei diesen Giften als durch Veränderungen der Wandungen der Gefässe, wie sie für die Phosphorwirkung typisch sind, entstanden ansehen. Die Nierenveränderungen sind, da die entzündungserregenden Gifte, wenn auch z. T. in gepaarter Form, durch die Nieren ausgeschieden werden, leicht zu verstehen; sie können als Nephritis parenchymatosa bezeichnet werden. Sie treten besonders beim Thujon auf und zwar erst bei toxischen Dosen.

Viertens muss man die wirksamen Substanzen der ätherischen Öle in bezug auf ihre zentrale Wirkung in zwei Gruppen einteilen, nämlich in solche, die primär narkotisch wirken, und in solche, die primäre Exzitation des Zentralnervensystems hervorrufen. Das Thujaöl und Tanacetumöl gehören infolge ihres Thujongehaltes zur zweiten Gruppe. Das Myristicin, sowie Isomyristicin gehören zur ersten Gruppe, machen also keinerlei Exzitation. Die zentrale Reizwirkung des Thujons auf Kaltblüter, welche von anderer Seite in Zweifel gezogen worden ist, wurde stets in gleicher Weise, sowohl an Fisch und Frosch, als auch an Warmblütern nachgewiesen, dagegen die dem Thujon von mehreren Autoren zugeschriebene, besonders von Hildebrandt

in jüngster Zeit noch wieder betonte Kurarewirkung konnte niemals beobachtet werden und ich muss sie daher als dem Thujon nicht eigen bezeichnen. Die tödliche Dosis des Thujons für Warmblüter ist grösser, als man bisher anzuzunehmen geneigt war.

Wenn die Volksmedizin die Drogen, die Thujon und Myristicin enthalten, vielfach als Abortiva benutzt hat und z. T. noch heute benutzt, so darf man daraus nicht schliessen, dass Thujon und Myristicin auch wirklich sichere Abortiva sind Die abortive Wirkung kommt ihnen wohl lediglich infolge ihrer entzündungerregenden Wirkung auf die Abdominalorgane zu. Der Abort ist also dort, wo er erfolgt, ein sekundärer. Die therapeutische Anwendung der obigen Pflanzen zur Einleitung der Geburt ist daher entschieden abzuraten, da der Erfolg zum mindesten zweifelhaft und nicht ungefährlich ist.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Prof. R. Kobert, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, und Herrn Prof. R. Kretz, welcher die Herstellung der Abbildungen gütigst kontrollierte, auch hier meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen

---

Erklärung der Tafel-Abbildungen.

Tafel I, Figur 1: Kaninchenleber nach Myristicinvergiftung. $\frac{30}{1}$. Hämalaunfärbung. Siehe S. 107.

Fleckweise Hyperämie. Erweiterung der Zentralvenen.

Tafel I, Figur 2: Aus demselben Schnitt eine Stelle stärker vergrössert. $\frac{160}{1}$. Dieselbe Färbung.

Hyperämie deutlicher zu erkennen. Im Präparat sieht man auch Blutaustritte in das Gewebe, die im Bild nicht recht zum Ausdruck gekommen sind. Hier und da kleinzellige Infiltration neben vacuolärer Degeneration an anderen Stellen.

Tafel II, Figur 3: Dasselbe Tier. Leber. $\frac{60}{1}$. Sudanfärbung.

Hier zeigt sich an sehr vielen Stellen Fettanhäufung in Gestalt roter Pünktchen. Ausserdem sieht man hier die in Fig. 2 nicht zum Ausdruck gekommene Ueberfüllung mit Blut, die nicht nur auf Hyperämie der Kapillaren beruht, sondern auch mit Blutkörperchenaustritt in das Gewebe verbunden ist.

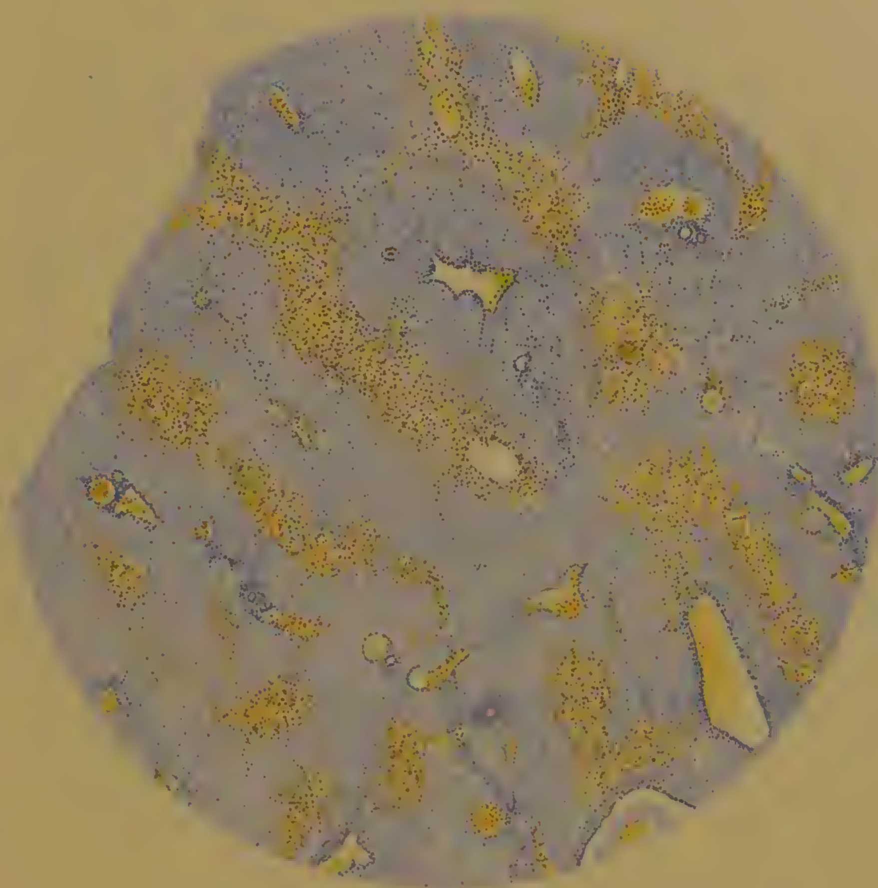
Tafel II, Figur 4: Dasselbe Tier und Bild. $\frac{130}{1}$. Osmiumreaktion. Schwärzung des Fettes.

Tafel III, Figur 5: Meerschweinchenleber nach Isomyristicinvergiftung. $\frac{50}{1}$. Sudanfärbung. Siehe S. 108.

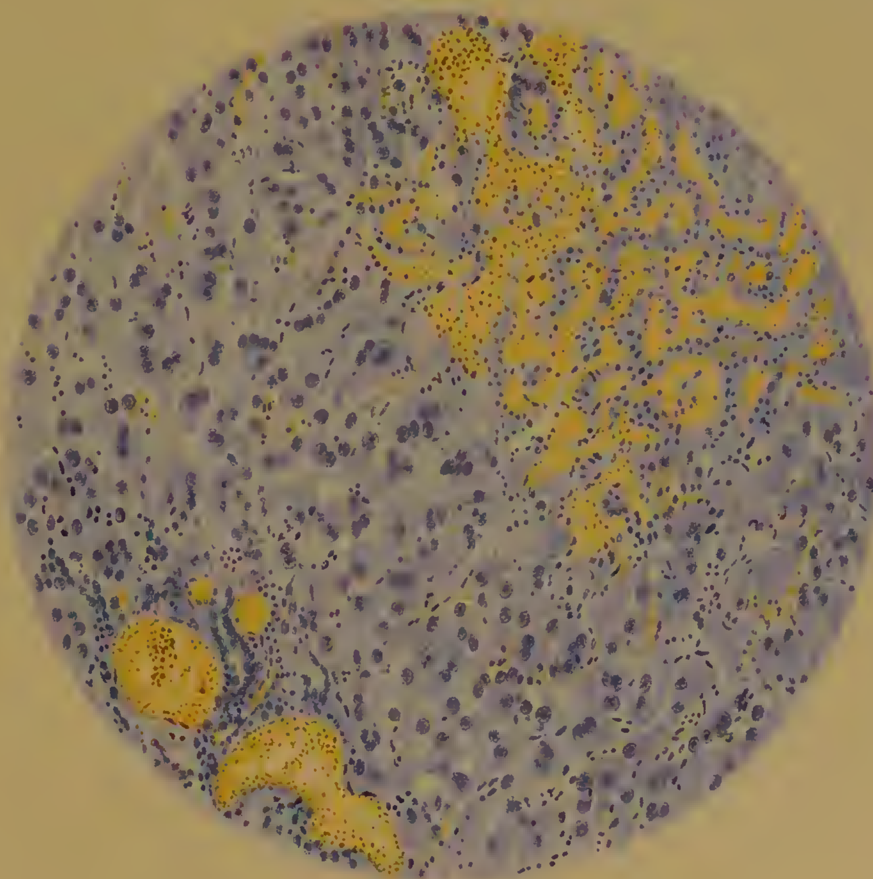
Tafel III, Figur 6: Dasselbe Tier und Bild. $\frac{50}{1}$. Osmiumreaktion.

Bei beiden sieht man in sehr reichlicher Menge Körnchen, die mit beiden Färbemitteln sich gefärbt haben. In allen Schnitten, die gemacht worden sind, ist das Auftreten der Fettfärbung ebenso wie hier herdweise verteilt.

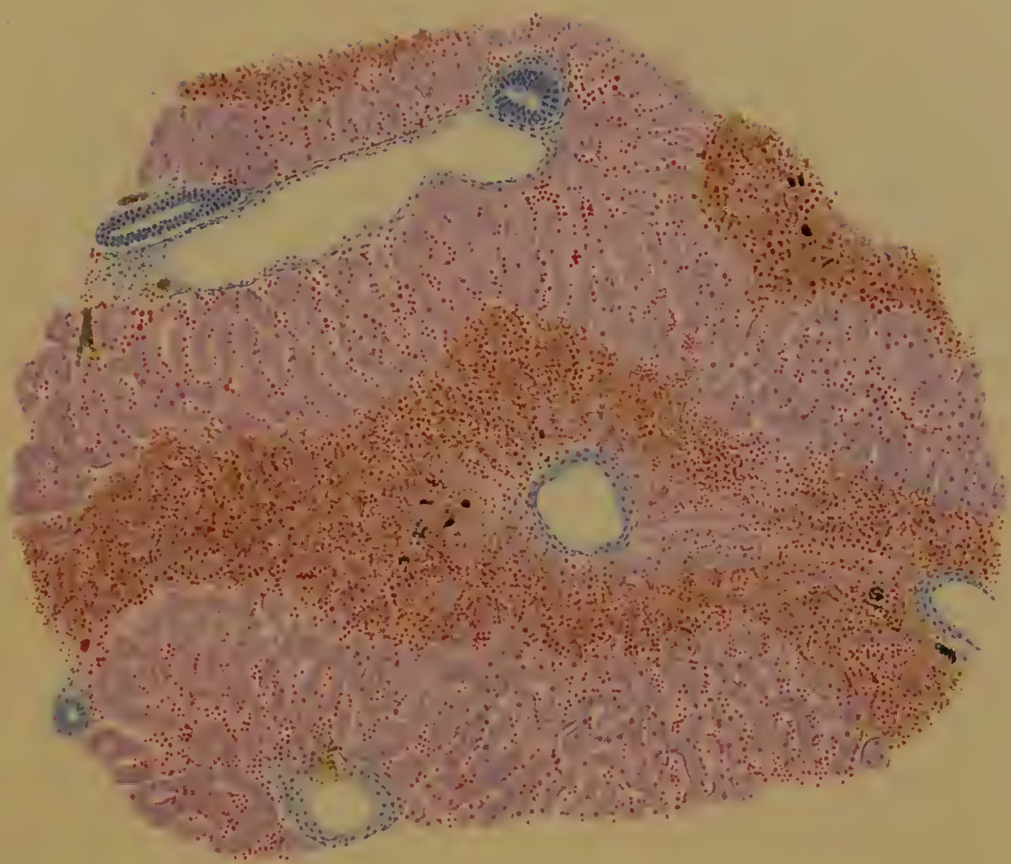
1



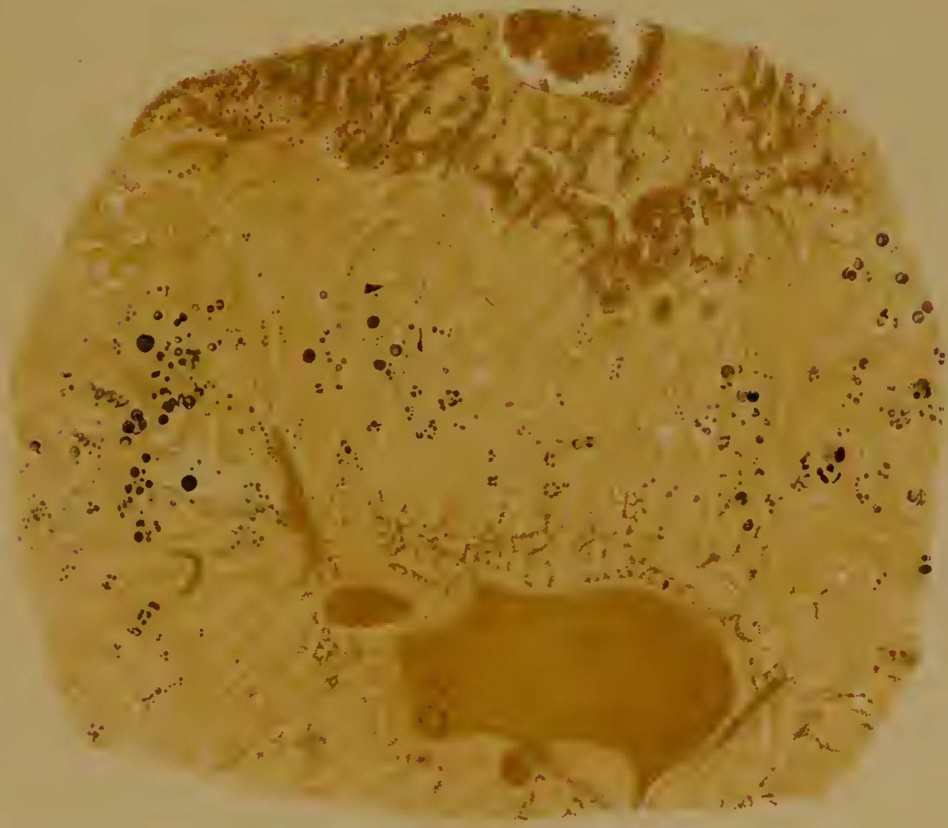
2



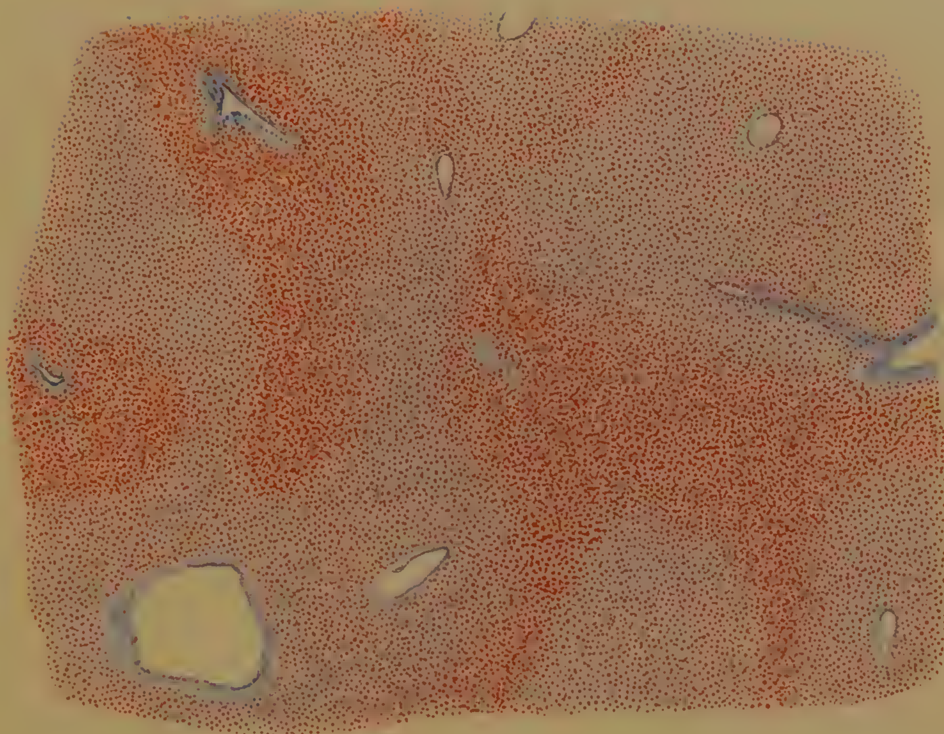
3



4



5



6



53

